

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи



Долаев Абдулхалим Энверович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАНКРЕАТИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Э.Х. Байчоров

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор В.С. Боташева

Ставрополь - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА (обзор литературы)	10
1.1. Общая характеристика гипотиреоза.....	10
1.2. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и патоморфологии панкреатита.....	20
1.3. Общая характеристика антиоксидантов.....	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА III. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ БЕЗ И С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИОКСИДАНТОВ	46
3.1. Исследование контрольного материала.....	46
3.2. Гистологическая характеристика поджелудочной железы лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе без применения антиоксидантов.....	51
3.3. Гистологическая характеристика поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе с применением антиоксиданта токоферола.....	59
3.4. Гистологическая картина поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе с применением антиоксидан- та мексидола.....	63
3.5. Результаты иммуногистохимического исследования поджелудочной железы.....	67
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА	73
4.1. Общая характеристика группы.....	73

4.2. Патоморфологические изменения поджелудочной железы при хроническом панкреатите по секционному материалу без сопутствующей тиреоидной патологии.....	74
4.3. Патоморфологические изменения в поджелудочной железе при хроническом панкреатите по секционному материалу на фоне тиреоидной патологии.....	77
ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА БЕЗ ГИПОТИРЕОЗА.....	80
5.1. Общая характеристика группы.....	80
5.2. Клинические проявления хронического панкреатита.....	80
5.3. Клинико-лабораторные показатели у больных с хроническим панкреатитом.....	83
5.4. Ультразвуковая характеристика хронического панкреатита.....	85
5.5. Осложнения хронического панкреатита и результаты лечения.....	89
ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА.....	92
6.1. Общая характеристика группы.....	92
6.2. Особенности клинического течения хронического панкреатита на фоне гипотиреоза.....	94
6.3. Осложнения и результаты лечения хронического панкреатита на фоне гипотиреоза.....	97
6.4. Характеристика хронического панкреатита на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

СОКРАЩЕНИЯ

ХП – хронический панкреатит

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ПЖ – поджелудочная железа

ТТГ – тиреотропный гормон

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

T₃ – трийодтиронин

T₄ – тироксин

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Во всем мире отмечается увеличение количества больных с эндокринными заболеваниями. Среди них патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета. Участились случаи тиреоидной патологии с нарушением функции щитовидной железы и развитием гипотиреоза. Это обусловлено недостатком природного йода в воде, в почве, в продуктах питания, ухудшением экологической ситуации и повышением содержания радиоактивного йода в окружающей среде. Резко уменьшилось потребление продуктов, богатых йодом среди социально незащищенных групп населения. Дефицит йода в организме является главной причиной развития эндемического зоба, при котором нередко понижается функция щитовидной железы и развивается гипотиреоз (Bourdoux Pierre и соавт., 2005; Ma Ye, Zheng Qing-si, 2005; Verheesen R.H., Schweitzer C.M., 2008).

Лечение гипотиреоза проводится путем заместительной терапии тиреоидными препаратами, при этом возникают трудности при подборе адекватных доз, особенно у больных с индивидуальной повышенной чувствительностью к тиреоидным препаратам, возможны передозировки. Длительное применение тиреоидных препаратов сопровождается блокадой щитовидной железы (Старкова Н.Т., 2002; Becker W., Schicha H., 2002).

При гипотиреозе вследствие недостатка тиреоидных гормонов нарушаются все виды обмена и возникают специфические изменения во всех тканях и органах: сердечно-сосудистой системе, нервной системе, желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе. Поражение желудочно-кишечного тракта при гипотиреозе проявляется диспепсией, атонией, болевым синдромом. Развивается микседематозный отек поджелудочной железы, дистрофические и атрофические изменения ацинусов. Однако до сих пор недостаточно изучены морфофункциональное состояние поджелудочной

железы и особенности течения панкреатита при гипотиреозе. Особенно актуальны эти сведения для гастроэнтерологов и хирургов, работающих в эндемических регионах, к которым относятся Ставропольский край и Карачаево - Черкесская Республика (Потемкин В.В., 2002; Фадеев В.В., 2004).

Учитывая, что при гипотиреозе нарушается система антиоксидантной защиты, для улучшения эффективности лечения гипотиреоза патогенетически обосновано использование комплексной терапии: тиреоидных препаратов в сочетании с антиоксидантами, что, возможно, повысит эффективность лечения, позволит снизить дозировки тиреоидных препаратов, уменьшит степень поражения органов и систем организма (Белоножкина Е.С., 2004; Геренова Ж., Гаджева В. и соавт., 2004; Torun Aise Nur, Kulaksizoglu Sevsen и соавт., 2009).

В связи с вышесказанным нами проведено исследование поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе без и с применением антиоксидантов.

Цель исследования:

Изучить клинико-морфологические особенности хронического панкреатита на фоне гипотиреоза в эксперименте и обосновать эффективность применения антиоксидантов для комплексного лечения.

Задачи исследования:

1. Выявить морфологические изменения в поджелудочной железе у лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе.
2. Изучить характер морфологических изменений в поджелудочной железе у лабораторных животных при гипотиреозе после применения антиоксидантов.
3. Изучить особенности клинических проявлений хронического панкреатита у больных гипотиреозом.
4. Определить эффективность использования антиоксидантов в комплексной терапии хронического панкреатита на фоне гипотиреоза.

5. Обосновать эффективность применения антиоксидантной терапии в комплексном лечении хронического панкреатита на фоне гипотиреоза на клиническом и экспериментальном материале.

Научная новизна работы:

Впервые проведено изучение морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе в динамике.

Впервые изучены морфологические изменения в поджелудочной железе при экспериментальном гипотиреозе после применения различных антиоксидантов.

На основании клинических исследований выявлены особенности течения панкреатита у больных с гипотиреозом до и после лечения антиоксидантами в сочетании с традиционной медикаментозной терапией.

Теоретически обосновано и практически доказано защитное действие антиоксидантов при гипотиреозе на основании клинических и экспериментальных данных.

Практическая значимость работы.

На основании проведенного клинико-экспериментального исследования разработана методика лечения панкреатита на фоне гипотиреоза с использованием антиоксидантов.

Полученные результаты могут быть использованы врачами-хирургами и гастроэнтерологами для лечения больных панкреатитом с сочетанной эндокринной патологией и прогнозировать риск возможных деструктивных осложнений.

Полученные экспериментальные данные подтверждают эффективность применения антиоксидантов при комплексном лечении панкреатитов у больных с гипотиреозом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с сочетанной патологией (панкреатит на фоне гипотиреоза) возникают тяжелые воспалительно-деструктивные процессы в

поджелудочной железе, чаще наблюдаются панкреонекрозы и рецидивы заболевания.

2. При тотальной тиреоидэктомии у лабораторных животных развивается послеоперационный гипотиреоз с выраженными структурными изменениями в поджелудочной железе.
3. Использование антиоксидантов в эксперименте предотвращает развитие грубых морфологических изменений в поджелудочной железе лабораторных животных.
4. Применение антиоксидантов в комплексном лечении панкреатитов предотвращает развитие тяжелых необратимых осложнений, повышает эффективность лечения.

Внедрение результатов исследования.

Полученные данные диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Ставропольского государственного медицинского университета. Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе ЛПУ Карачаево - Черкесской республики.

Публикации и апробация работы.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованном ВАК Минобрнауки России.

Материалы доложены на: XII и XIII итоговых (межвузовских) научных конференциях студентов и молодых ученых (Ставрополь, 2004-2005 гг.), выездных пленумах Проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы неотложной хирургии» (Ставрополь-Москва, 2006 г.), на заседаниях ассоциации хирургов Ставропольского края (Ставрополь, 2010, 2012 гг.).

Материал диссертации апробирован на заседаниях кафедр хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии, госпитальной хирургии и патологической анатомии с курсом судебной медицины Ставропольского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора в исследование.

Автором лично проведены клинические и экспериментальные исследования. Диссертант осуществлял контроль динамики клинического состояния больных до, во время и после лечения. Лично автором проводились операции тиреоидэктомии у лабораторных животных, забор материала для гистологического исследования, приготовление гистологических срезов, их окраска и оценка патоморфологических изменений экспериментального материала. Полученные данные автор обработал методами вариационной статистики.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов собственных исследований, выводов, практических предложений и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 рисунками, 12 таблицами. Список литературы включает 236 источников, в том числе 158 отечественных и 78 зарубежных авторов.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА (обзор литературы)

1.1. Общая характеристика гипотиреоза

В настоящее время в России и за рубежом наблюдается увеличение частоты тиреоидной патологии. В связи с возрастанием количества больных с нетоксическим зобом, увеличилось число операций на щитовидной железе, поскольку хирургический метод является ведущим в лечении узлового зоба. В результате обширных резекций щитовидной железы развивается послеоперационный гипотиреоз, который ухудшает качество жизни больных [10, 40, 236].

Гипотиреоз является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы после сахарного диабета. При гипотиреозе поражаются практически все органы и системы, что делает эту клиническую проблему весьма актуальной для врачей различных специальностей. Под гипотиреозом понимают клинический синдром, при котором наблюдается стойкое снижение действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени [123, 29, 235].

Гипотиреоз (микседема, болезнь Галла) – болезнь, обусловленная снижением или полным выпадением функции щитовидной железы. Тяжелую форму гипотиреоза называют микседемой. Гипотиреоз выявляется среди населения с частотой 0,01-0,08 %. Встречается преимущественно у женщин в возрасте 30-50 лет [36, 227].

По уровню поражения системы гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа – ткани-мишени гипотиреоз подразделяют на:

- первичный;
- вторичный;
- третичный;
- тканевой (транспортный, периферический).

Отдельно выделяют врожденные формы гипотиреоза, уровень поражения при котором также может быть любым (первичным, центральным, периферическим). В большинстве случаев гипотиреоз является перманентным, однако, при ряде заболеваний щитовидной железы он может быть и транзиторным.

По степени тяжести гипотиреоз делят на:

- субклинический;
- манифестный (компенсированный, декомпенсированный);
- осложненный (полисерозит, сердечная недостаточность, вторичная аденома гипофиза, кретинизм, микседематозная кома).

В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз обусловлен поражением щитовидной железы (в 95% случаев), то есть является первичным.

Классификация первичного гипотиреоза:

1. Разрушение или недостаток функциональной активности ткани щитовидной железы:

- хронический аутоиммунный тиреоидит;
- оперативное удаление щитовидной железы;
- терапия радиоактивным йодом;
- преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевым (молчащем) тиреоидите;
- инфильтративные и инфекционные заболевания;
- агенезия и дисгенезия щитовидной железы.

2. Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:

- врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- тяжелый дефицит и избыток йода;
- медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатики, лития перхлорат [85]).

Частота послеоперационного гипотиреоза колеблется от 5 до 80%. После оперативного вмешательства на щитовидной железе в различные сроки развивается гипотиреоз или возникает рецидив диффузного токсического

зоба. В 76% случаев отмечается гипотиреоз, развившийся в течение первого года жизни после субтотальной резекции щитовидной железы [14].

Развитие зоба может наблюдаться в результате дисгормоногенеза, обусловленного врожденной ферментопатией. В регионах, где нет влияния струмогенных факторов, основной причиной формирования зоба является дисгормоногенез. В классификации ВОЗ данный вариант зоба определяется как "дисгормональный зоб". В подобных регионах зоб встречается менее чем у 5% детей препубертатного возраста, т. е. зоб имеет спорадический характер. Структура спорадического зоба представлена в основном дисгормональным зобом, реже встречается аутоиммунный тиреоидит [51].

Во всем мире в последнее время значительно увеличилось число регионов, где отмечается зобная эндемия, при этом наблюдается возрастание ее тяжести. При этом довольно часто зобная эндемия оказывается более выраженной, чем можно было ожидать при том уровне дефицита йода, который имеет место в данном регионе; проведение йодной профилактики в этих регионах значительно снижает напряженность зобной эндемии, но не ликвидирует ее полностью; лечение эндемического зоба йодсодержащими препаратами позволяет нормализовать размеры щитовидной железы лишь у половины пациентов; в структуре зобной эндемии все большее место стал занимать аутоиммунный тиреоидит. Тем не менее, наиболее частой причиной тиреоидного зоба является дефицит йода. В эндемичных регионах с йодным дефицитом связано примерно 90-95 % случаев увеличения щитовидной железы, у детей до 99 % [104, 32, 35, 119, 21, 166, 230].

В настоящее время зобную эндемию стали фиксировать и в йоднаполненных регионах. В большинстве этих регионов в прежние годы зоб встречался с частотой, характерной для спорадического зоба. По всей видимости, формирование зобной эндемии в последние годы связано с ухудшением экологической обстановки, так как природные струмогенные факторы в данных регионах отсутствуют. В связи с этим генез и структура

эндемического зоба в настоящее время претерпели значительные изменения [113, 51, 50].

Основной причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, реже он развивается в результате лечения синдрома тиреотоксикоза, хотя возможен и спонтанный исход диффузного токсического зоба в гипотиреоз. Выделяют врожденные и приобретенные формы гипотиреоза. Врожденный гипотиреоз встречается с частотой 1 случай на 4-5 тыс. новорожденных. Основными причинами его развития являются аплазия и дисплазия щитовидной железы, а также врожденные энзимопатии, которые приводят к нарушению биосинтеза тиреоидных гормонов. В последние годы наблюдается возрастание частоты врожденного гипотиреоза в популяции. Врожденный гипотиреоз может быть транзиторным. Причины его возникновения различны: внутриутробные инфекции, трансплацентарный перенос антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, прием тиреостатиков матерью, недоношенность детей [178, 174, 205, 179, 225].

Йоддефицитный гипотиреоз развивается при крайне тяжелом дефиците йода (потребление йода составляет менее 25 мкг в сутки), который имеет место на протяжении длительного времени. Некоторые препараты и химические вещества, такие как пропилтиоурацил, тиамазол, перхлорат калия, карбонат лития, могут блокировать функцию щитовидной железы. Большое число веществ, относящихся к группе зобогенов (в том числе и тиоцианаты), могут приводить к нарушению функции щитовидной железы. В последнем случае в подавляющем большинстве речь идет о компенсаторном формировании зоба и реже - о развитии гипотиреоза. В редких случаях первичный гипотиреоз наблюдается вследствие замещения патологическим процессом большей части функционирующей ткани щитовидной железы, например, при саркоидозе, цистинозе, амилоидозе, тиреоидите Риделя. К нарушению функционального состояния щитовидной железы и развитию транзиторного гипотиреоза могут приводить амиодарониндуцированные

тиреопатии, бессимптомный цитокининдуцированный тиреоидит [213, 156, 163].

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. Дефицит тиреоидных гормонов при гипотиреозе обуславливает снижение обменных процессов, показателем чего является значительное уменьшение потребности в кислороде, нарушение липидного обмена, замедление окислительно-восстановительных реакций и показателей основного обмена. Происходит торможение процессов синтеза и катаболизма. Признаком, характерным для тяжелого гипотиреоза, является микседематозный отек, наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. При этом происходит накопление гликозамингликанов - продуктов белкового распада (производных протеина, глюкуроновой и хондроитинсерной кислот), обладающих повышенной гидрофильностью, что вызывает накопление внесосудистой жидкости и натрия. Определенную роль в патогенезе задержки натрия отводят избытку вазопрессина и дефициту натрийуретического гормона. Дефицит гормонов щитовидной железы в детском возрасте приводит к нарушению физического и умственного развития вплоть до гипотиреоидного нанизма и кретинизма [3, 2, 202, 201, 171, 160, 138, 232].

Субклинический гипотиреоз – это синдром, для которого характерно повышение концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободных T_4 и T_3 . Известно, что между уровнями ТТГ и свободного T_4 имеется логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного T_4 трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ [220].

По данным эпидемиологических исследований частота встречаемости субклинического гипотиреоза в популяции составляет 1,2-15%, чаще он наблюдается у пожилых женщин. Этиология субклинического гипотиреоза весьма разнообразна и совпадает с таковой для манифестного гипотиреоза.

Основной причиной субклинического гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, другими причинами могут быть ранее перенесенные операции на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом по поводу синдрома тиреотоксикоза [219].

Субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия, так как он сопровождается неблагоприятными клиническими и метаболическими эффектами. У 25-50% пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдаются умеренные, но характерные для гипотиреоза признаки, демонстрирующие нарушения со стороны различных органов и систем. В подавляющем большинстве случаев клинические симптомы оцениваются ретроспективно после обнаружения характерных для субклинического гипотиреоза лабораторных изменений. Критерием субклинического гипотиреоза является умеренное повышение уровня ТТГ (от 4,01 мЕД/л и выше, при норме 0,4-4,0 мЕД/л) при нормальном уровне T_4 [185, 165, 231].

Центральный гипотиреоз возникает при поражении гипофиза (вторичный гипотиреоз) и/или гипоталамуса (третичный гипотиреоз). Дифференциальная диагностика вторичного и третичного гипотиреоза в клинической практике представляет значительную сложность, в связи с чем их часто объединяют термином «центральный гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз». Эта форма гипотиреоза встречается достаточно редко (не более 1% всех случаев гипотиреоза у взрослых) [183].

Под периферическим гипотиреозом понимают синдром, характеризующийся резистентностью тканей к тиреоидным гормонам. Периферический гипотиреоз наблюдается чрезвычайно редко и выявляется преимущественно в виде семейных форм. В подавляющем большинстве случаев клинически у больных наблюдается эутиреоз, на фоне которого в лабораторных исследованиях определяется повышение уровня ТТГ, T_4 и T_3 в крови [178].

Причинами транзиторного гипотиреоза могут служить подострый, безболевогой и послеродовой тиреоидиты, которые патогенетически настолько близки, что многие специалисты объединяют их под общим названием «бессимптомный» тиреоидит. Послеродовой тиреоидит этиологически связан с родами. Транзиторный гипотиреоз может развиваться также вследствие амиодарон-индуцированных тиреопатий, которые чаще встречаются у больных с предшествующими заболеваниями щитовидной железы. Описано развитие временного гипотиреоза и у больных с хроническими воспалительными заболеваниями или онкологических пациентов, получающих цитокины: интерферон и интерлейкин-2. В очень редких случаях транзиторный гипотиреоз встречается на фоне аутоиммунного тиреоидита, в клинической практике подобное течение заболевания характерно, в основном, для детей и подростков. Считается, что это является следствием исчезновения блокирующих антител к рецептору ТТГ (что наблюдается у жителей Японии с аутоиммунным тиреоидитом, значительно снизивших исходно высокий уровень потребления йода). Транзиторный гипотиреоз может развиваться в первые 3-4 месяца после оперативного вмешательства или лечения радиоактивным йодом по поводу диффузного токсического зоба. Транзиторность гипотиреоза может быть диагностирована при динамическом наблюдении за пациентом [85].

Прежде всего следует определить отношение к патогенезу зоба (уточнить нозологический термин) в тех регионах, где по всем эпидемиологическим критериям фиксируется зобная эндемия, однако, уровень йодурии (без проведения йодной профилактики) находится в пределах нормальных величин. Эти регионы экологически являются чрезвычайно загрязненными. Общеизвестно, что многие экопатогены оказывают крайне неблагоприятное влияние на функцию щитовидной железы и способствуют формированию зоба [1, 151].

Зобогенный эффект экопатогенов заключается в следующем: они блокируют ферменты, участвующие в синтезе тиреоидных гормонов

(приобретенный дисгормоногенез), изменяют микроэлементный состав окружающей среды, повреждают тиреоциты. Воздействие экопатогенов способствует снижению функциональной активности щитовидной железы и формированию зоба. Таким образом, в йоднаполненном регионе может формироваться эндемический, но не йоддефицитный зоб [20, 28, 110].

Признание существенной роли экопатогенов в генезе эндемического зоба заставляет пересмотреть отношение ко многим вопросам зобной эндемии. В связи с этим требуется принятие согласованного решения и по вопросу введения новых терминов, характеризующих многообразие нозологических форм эндемического зоба: "диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью"; "диффузный (эндемический) зоб, не связанный с йодной недостаточностью"; "диффузный (эндемический) зоб смешанного генеза". Решение этого вопроса имеет принципиальное значение, так как позволяет в зависимости от генеза эндемического зоба и структуры зобной эндемии определить характер профилактических и лечебных мероприятий [93, 30].

Изменение нозологической структуры зобной эндемии требует обсуждения следующих вопросов:

1. Термины, характеризующие эпидемиологическое состояние региона:
 - 1.1. "Зобная эндемия" — для регионов с распространенностью зоба более, чем у 5% детей препубертатного возраста.
 1. 2. "Спорадический зоб" — для регионов с распространенностью зоба менее, чем у 5% детей препубертатного возраста [51].

Морфологическая картина зоба (эндемического, спорадического), характеризуется развитием гипертрофии щитовидной железы за счет как ее диффузного увеличения, так и формирования в ней узлов. Гипертрофия щитовидной железы при дефиците йода возникает в результате накопления коллоида в фолликулах и пролиферации фолликулярных клеток. Накопление коллоида приводит к растяжению фолликулов и уплощению фолликулярных клеток. При преобладании такого процесса развивается коллоидный зоб. При

гиперстимуляции фолликулярных клеток ТТГ повышается их пролиферативная активность; дифференцировки фолликулов при этом не происходит или формируются мелкие фолликулы без коллоида, в результате развивается паренхиматозный зоб. Чаще всего встречаются смешанные по структуре варианты зобов — коллоидные в разной степени пролиферирующие. Морфологические признаки пролиферации тироцитов проявляются равномерным или фокальным утолщением стенки фолликула (формирование подушечек Сандерсона), образованием сосочковых выростов, истинных или ложных, появлением двуядерных фолликулярных клеток, образованием фолликулов. В коллоидных зобах преобладающим компонентом железы или узла является густой мало резорбирующийся коллоид, который приводит к превращению их в кистозно-расширенные макрофолликулы, легко различимые невооруженным глазом. В более мелких фолликулах эпителий кубический, редко — цилиндрический. Последний чаще встречается в участках усиленной резорбции коллоида, которая свидетельствует об усилении функциональной активности тироцитов. Преобладание клеток цилиндрического эпителия в узле и (или) доле наряду с разжижением коллоида и усилением его резорбции вплоть до полного исчезновения свидетельствует о высокой функциональной активности железы [106, 134,111].

Диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб - основная форма зоба. Он характеризуется диффузным увеличением объема железы и эутиреоидным состоянием. Генез диффузного нетоксического зоба гетерогенен. Основной причиной формирования зоба традиционно считается дефицит йода в окружающей среде, приводящий к снижению функциональной активности щитовидной железы и увеличению ее объема. Таким образом, в йоддефицитном регионе формируется эндемический зоб. Об эндемическом характере зоба следует говорить в том случае, если зоб встречается более чем у 5% детей препубертатного возраста. Согласно Международной статистической классификации болезней ВОЗ (1995г.),

данный вариант зоба определяется как «диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью». В прежние годы в структуре зобной эндемии подобного региона основной формой зоба был йоддефицитный зоб, значительно реже встречался аутоиммунный тиреоидит [41].

Характерной чертой узловых зобов является наличие собственной соединительнотканной капсулы, которая отсутствует в случае фокальных зобных изменений. Последние довольно часто сопровождают узловые зобы и являются источником их рецидивов. Узловые зобы характеризуются выраженными в разной степени регрессивными изменениями: кровоизлияниями, макрофагальной реакцией, разрушением структуры узла с формированием кистозной полости, образованием холестериновых гранул, отложением солей извести в строме и (или) капсуле узла. Кистозные полости заполнены геморрагическим содержимым и (или) коллоидом. Регрессивные изменения в некоторых случаях могут приводить к гибели практически всей паренхимы узла. Она сохраняется только под капсулой и продолжает секретировать коллоид, в результате чего образуется коллоидная киста. Образование истинных кист для щитовидной железы не характерно [10].

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется диспепсией, атонией, болевым синдромом. В слизистой оболочке кишечника наблюдается микседематозный отек с развитием синдрома мальабсорбции. Тиреоидные гормоны усиливают моторную и секреторную активность желудка и кишечника. При гипотиреозе тормозится моторная, секреторная и всасывательная функция желудка и кишечника. Есть данные об изменении окислительного метаболизма в органах желудочно-кишечного тракта при гипотиреозе [100, 146].

При гипотиреозе со стороны ЖКТ наблюдаются следующие нарушения: снижение аппетита, тошнота, рвота, упорные запоры, сопровождающиеся метеоризмом, что обусловлено гипомоторной дискинезией кишечника. Снижается мышечный тонус ЖКТ, ослабляется его двигательная функция, что приводит к растяжению желудка и кишечника. Может развиваться

мегаколон, иногда наблюдается параметрическая кишечная непроходимость. Развивается гипо- и ахлоргидрия со значительным уменьшением содержания пепсина в желудочном соке. Снижается мышечный тонус желчных путей, что приводит к застою желчи в пузыре и камнеобразованию. Гастроэнтерологические симптомы гипотиреоза проявляются обстипацией, дискинезией желчных путей, желчнокаменной болезнью, хроническим гепатитом – «желтухой» в сочетании с повышением уровня трансаминаз. Поражение желудочно-кишечного тракта может проявляться не только запорами и метеоризмом, но и синдромом «малого всасывания» на фоне микседематозного отека слизистой [90, 115].

1.2. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и патоморфологии хронического панкреатита

Хронический панкреатит (ХП) – воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), характеризующийся фокальными некрозами в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом и развитием различной степени выраженности функциональной недостаточности, который имеет прогрессирующее течение даже после прекращения воздействия этиологических факторов. ХП опасен развитием разнообразных осложнений [135, 66, 122, 97, 189, 214].

Наблюдаемое увеличение заболеваемости ХП в последние несколько десятилетий (25,0-26,4 на 100 000 населения) обусловлено ростом алкоголизации населения и расширением группы больных желчно-каменной болезнью. Отмечается увеличение количества осложнений ХП и все более четко фиксируется связь ХП с карциномой ПЖ. Влияют на эпидемиологические показатели и возросшие возможности объективной диагностики. Алкогольные панкреатиты фиксируются у 25-50% болеющих (в основном у мужчин), холепанкреатиты – у 25-40% (в основном у женщин).

Длительное прогрессирование заболевания приводит к летальному исходу у 20,8-35% больных ХП [73, 57, 69, 109].

Классификация ХП (Ивашкин В.Т. с соавт., 1990):

- по этиологии: билиарнозависимый, алкогольный, дисметаболический, инфекционный, идиопатический;
- по морфологическому признаку: интерстициально-отечный, паренхиматозный, фиброзно-склеротический (индуративный), гиперпластический (псевдотуморозный), кистозный;
- по клиническим проявлениям: болевой, гипосекреторный, астеноневротический, латентный, сочетанный;
- по характеру течения: редко рецидивирующий (обострения 1-2 раза в год), часто рецидивирующий (обострения 3-4 раза в год и более), с постоянно присутствующими симптомами панкреатита;
- осложнения заболевания: нарушение желчеотведения; изменения, обусловленные воздействием панкреатических энзимов (парапанкреатит, ферментный холецистит, кисты, абцессы, плеврит, пневмония, паранефрит); эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипогликемические состояния); портальная гипертензия [55, 209].

Этиология. Несомненными этиологическими факторами ХП являются алкоголь и заболевания желчного пузыря и желчных путей. К этим двум главным этиологическим группам примыкает третья – патология области большого дуоденального сосочка. Более редкими причинами развития ХП считаются муковисцидоз (чаще у детей), аутоиммунные заболевания, гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, лекарственные препараты (аспирин, гипотиазид и др.), токсические вещества, метаболический ацидоз, белковая недостаточность, уремия, гормональные и циркуляторные расстройства, инфекции, травмы, в том числе послеоперационные. Нельзя забывать и о наследственном панкреатите. Он имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью (80%). Предполагается, что в длинном плече 7-й хромосомы находится ген, мутация которого приводит к

возникновению наследственного панкреатита [81, 73, 193, 159, 184, 157, 167, 204, 188].

Патогенез. Основными патогенетическими механизмом развития ХП является самопереваривание ПЖ в результате активации собственных протеолитических ферментов (трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и фофолипазы А), что обуславливает развитие в ней отека, коагуляционного некроза и фиброза. Поступление панкреатических ферментов в кровь приводит к деструктивным изменениям в органах и тканях – в почках, легких, центральной нервной системе – и к жировым некрозам. При всех формах и вариантах патогенеза ХП заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие в конечном итоге к гипоксии клеток железы и повышению интенсивности свободнорадикального окисления. Патогенетические механизмы позволяют выделить кальцифицирующий, составляющий, по сводным данным, от 50 до 95% всей нозологии, и обструктивный ХП [73, 70, 103, 13, 87, 94].

Особенно хорошо изучен ХП, развивающийся в связи с алкогольной интоксикацией (прием 80-120 мл чистого этанола в сутки в течение 3-10 лет). Под влиянием алкоголя секретруется панкреатический сок с избыточным содержанием белка и с низкой концентрацией в нем бикарбоната. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность фермента оксидазы, в результате чего образуются свободные радикалы. Немалую роль при деструкции ПЖ играет изменение ее антигенных свойств, запускающих иммунные процессы [125, 58, 152, 181, 221].

Клиника. Течение ХП разделяют на 2 фазы: бессимптомную и с наличием клинических проявлений. В клинической картине ХП выделяют 3 периода: начальный (до 10 лет), который характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии; второй период – это стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ; осложненный вариант течения ХП [73, 15, 206].

Клиническая картина заболевания складывается в большинстве случаев из 3 основных синдромов – это абдоминальные боли, нарушение процесса

пищеварения и сахарный диабет. Боли являются ведущим симптомом в клинической картине ХП. Причины и механизмы развития болей при ХП являются многофакторными, и, следовательно, подход к их лечению должен быть дифференцированным. Боли, обусловленные воспалительным процессом в ПЖ, связаны с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутритканевого давления, а также со сдавлением нервных окончаний. Боли могут возникать в результате развития панкреатического неврита, при котором в воспалительный и фибротический процесс вовлекаются панкреатические нервные окончания и увеличивается количество сенсорных нервных окончаний в зоне воспаления [12, 89, 130, 17].

Боли при обструкции панкреатических протоков (камнями, рубцами, белковыми преципитатами), а также при развитии псевдокист и кист связаны с повышением в них давления. У части больных боли обусловлены повышением давления в билиарной системе вследствие сдавления общего желчного протока (отек и фиброз либо киста или псевдокиста головки ПЖ) или стеноза большого дуоденального соска. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ приводит к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, что также является причиной болей у значительной части больных ХП [88, 124, 37, 121].

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке. В результате у больных появляются поносы, стеаторея, метеоризм, боли в животе, отрыжка, тошнота, эпизодически рвота, потеря аппетита, снижение массы тела, позднее присоединяются симптомы, характерные для гиповитаминоза. В основе внешнесекреторной недостаточности ПЖ лежат следующие механизмы: 1) деструкция ацинарных клеток, в результате чего снижается синтез панкреатических ферментов; 2) обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную

кишку (ДПК); 3) снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков ПЖ, приводящее к закислению содержимого ДПК до рН 4 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот [23, 211, 169].

Ранним признаком экзокринной недостаточности ПЖ является стеаторея. Последняя возникает при снижении панкреатической секреции на 10% по сравнению с нормой. Легкая стеаторея, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. При выраженной стеаторее появляются поносы от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный, с жирным блеском. Однако, если больной сокращает прием жирной пищи или в терапии использует панкреатические ферменты, то стеаторея уменьшается и даже может исчезнуть. Дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К) наблюдается редко и преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей [25, 83].

Частота развития сахарного диабета при ХП варьирует от 30 до 83%. Фиброзная инфильтрация ведет к уменьшению количества островков Лангерганса, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Этим объясняются особенности течения панкреатогенного сахарного диабета: склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других осложнений [114, 79].

Для ХП характерно прогрессирующее течение, однако прекращение воздействия этиологических факторов и адекватная терапия замедляют прогрессирование болезни, значительно улучшают ее прогноз и качество жизни больного. В течении ХП выделяют 3 стадии. В I стадии заболевания появляются типичные болевые приступы длительностью от нескольких дней до 1 недели, которые чередуются с ремиссией. Продолжительность этой стадии составляет в среднем 5 лет. Во II стадии ХП болевые приступы становятся менее выраженными, продолжительность их значительно укорачивается, частота уменьшается. Появляются признаки экзогенной и

эндокринной недостаточности ПЖ. У большинства больных выявляются морфологические изменения в ПЖ (кальцификаты, изменения протоков, фиброз). Средняя продолжительность II стадии – около 6 лет. В III стадии заболевания воспаление в ПЖ практически отсутствует в результате тотального склероза ее паренхимы. Боли прекращаются, исключая больных с развившейся наркотической зависимостью и наличием осложнений, требующих хирургического лечения. Клиническая симптоматика заболевания определяется выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом [126, 95, 54, 34].

Морфология. В ПЖ при ХП выявляют отек, воспаление, очаги некроза как показатели обострения. Признаками хронизации в отличие от острого панкреатита являются атрофия ацинусов, интра- и перилобулярный фиброз. К свойственным ХП структурным изменениям относятся деформация панкреатических протоков – стриктуры и престенотические расширения, белковые преципитаты, кальцинаты и псевдокисты. Морфологические изменения ткани ПЖ обусловлены патогенезом заболевания. Патогенетические механизмы позволяют выделить кальцифицирующий, составляющий, по сводным данным, от 50 до 95% всей нозологии, и обструктивный ХП [96, 70, 199, 170, 233].

Диагностика. Инструментальная диагностика ХП является сложной. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является «золотым стандартом» для выявления патологии протоковой системы ПЖ. Компьютерная томография позволяет выявить изменение формы и плотности ПЖ, очаги обызвествления (камни) и некроза, наличие кист и опухолей. При УЗИ обнаруживаются неровность контуров, изменение размеров, увеличение плотности ткани ПЖ, наличие псевдокист, кальцинатов, опухолевых образований, расширения главного панкреатического протока [61, 112, 78, 215, 208].

При обострении ХП наблюдается усиленное поступление в кровь панкреатических ферментов, так называемое «уклонение ферментов»,

которое обусловлено нарушением целостности паренхимы железы и панкреатических протоков. Повышение активности сывороточной амилазы в 2 раза и более в сочетании с увеличением уровня сывороточных липазы и трипсина является достоверным лабораторным тестом поражения ПЖ. В последнее время используется новый метод выявления нарушения функции ПЖ, основанный на определении панкреатической эластазы-1 (Е-1) методом иммуноферментного анализа как в сыворотке крови, так и в кале. Так как Е-1 образуется в ацинарных клетках ПЖ, этот тест является специфичным при диагностике поражений ПЖ. Для ранней диагностики ХП применяются функциональные пробы [47, 175, 226].

Для выявления инкреторной недостаточности ПЖ используется тест толерантности к глюкозе. Исследования сывороточного альбумина и факторов свертывания крови могут выявить изменения их показателей, обусловленные сопутствующим циррозом печени или нарушением всасывания. Снижение в сыворотке крови уровня кальция дает основание заподозрить синдром мальабсорбции. По повышению содержания щелочной фосфатазы можно предположить наличие билиарной обструкции (если одновременно повышен уровень γ -глобулина – ГГТП и/или билирубина) или реже остеопороз (если ГГТП в пределах нормы) [135].

Лечение. Ведущая роль в патогенезе обострения и формирования основных симптомов и осложнений ХП принадлежит повреждающему эффекту собственных активных панкреатических ферментов, следовательно, основной задачей лечения данного заболевания является снижение внешнесекреторной функции ПЖ. Этот принцип должен сохраняться не только в период обострения, но и в период ремиссии заболевания, что позволяет снизить частоту и тяжесть рецидивов [33].

Основными стимуляторами панкреатической секреции являются секретин и холецистокинин. Продукцию секретина стимулируют соляная кислота, желчные кислоты, жиры, особенно животного происхождения. Последние и должны быть объектом для медикаментозной блокады панкреатической

секреции. С этой целью используют блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин), снижающие секрецию соляной кислоты, а также алюминийсодержащие антациды, связывающие желчные кислоты. Важным является исключение из лечебного арсенала больных ХП ферментных препаратов, содержащих желчные кислоты и экстракты слизистой оболочки желудка, а также соблюдение диеты с резким ограничением животных жиров [73].

Производство секретина, холецистокинина и других гормонов ингибирует соматостатин. При остром панкреатите и обострении ХП в ряде случаев используют препараты соматостатина (сандостатин) для блокады панкреатической секреции и уменьшения болей. В подавлении панкреатической секреции большая роль отводится липазе и трипсину, которые приводят к инаktivации холецистокинин-релизинг-фактора, способствуя блокаде продукции холецистокинина. Препаратами первого выбора с высоким содержанием трипсина являются панцитрат и креон [70].

Диета при ХП не должна оказывать существенного влияния на продукцию панкреатического сока. В первые 1-5 дней при тяжелых обострениях ХП с гиперферментемией назначают голод (возможно по показаниям парентеральное питание), что уменьшает панкреатическую секрецию. Через 3-5 дней от начала обострения диету постепенно расширяют. Однако следует ограничить прием пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию. Приемы пищи должны быть частыми и небольшими по объему [68].

При наличии системных поражений вследствие циркуляции панкреатических ферментов в крови для подавления их активности используют антиферментные препараты. Показанием к назначению ингибиторов протеаз является выраженная гиперферментемия. Для достижения положительного результата ингибиторы ферментов рекомендуют применять в достаточно больших дозах и только после

определения индивидуальной переносимости больным препарата (трасилол, контрикал, гордокс, апротинин) [135].

Важной задачей в лечении ХП является купирование болей. С этой целью проводят следующие лечебные мероприятия: исключение алкоголя, использование лечебного питания, назначение ферментных препаратов, не содержащих желчных кислот, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, антацидов буферного действия, связывающих желчные кислоты в ДПК, а также анальгетиков, спазмолитиков и нейролептиков. При выраженных болях, не поддающихся лечению указанными препаратами, назначают наркотические средства (промедол) [70].

Важной задачей ведения больных ХП является восстановление оттока желчи и панкреатического секрета, особенно при расширенном главном протоке. Всем больным необходимо провести ревизию большого дуоденального соска. Важно добиться нормализации моторики желчного пузыря и ДПК. При гипермоторных нарушениях назначают спазмолитики, при гипомоторных – прокинетики [15].

У больных с ХП необходимо контролировать состояние экзокринной функции ПЖ. Легкая стеаторея может быть скорректирована адекватной диетой. Стеаторея, при которой за 1 сутки теряется с калом более 15 г жира, а также стеаторея в сочетании с диареей или со снижением массы тела, или с диспепсическими явлениями требует назначения ферментов. Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначаются пожизненно [124, 212, 229].

Антибактериальную терапию при ХП используют только по особым показаниям: при обострениях, протекающих по типу острого панкреатита, при наличии инфекции в билиарной системе и при избыточном микробном росте в тонкой кишке. После проведения антибактериальной терапии больному назначают биологические препараты (лактобактерин, бификол) не менее чем на 3 недели [135, 182].

Для устранения эндокринной недостаточности при остром панкреатите и выраженном обострении ХП используют дробные дозы простого инсулина. Пероральные сахароснижающие препараты обычно назначают в период ремиссии заболевания [79].

Показания к хирургическому лечению при ХП следующие: выявление при ЭРХПГ очаговых повреждений, таких как стриктуры или обтурирующий проток камень; панкреатические кисты и псевдокисты, абцессы; билиарная гипертензия. Хирургическое лечение направлено на устранение болевого синдрома, лечение осложнений панкреатита, по возможности сохранение функции поджелудочной железы и ее островкового аппарата. Особое место при этом занимает оперативная эндоскопия [22, 24, 58, 77, 60, 105, 75, 80, 43, 127, 26, 132, 19, 65, 197, 177, 223, 180, 217, 198].

1.3. Общая характеристика антиоксидантов

Антиоксиданты – это многочисленная группа эндогенных и экзогенных биологически активных веществ, в том числе и лекарственных препаратов. Они широко применяются в клинической медицине с целью блокировать влияние свободных радикалов, инициирующих свободнорадикальное окисление, которое при чрезмерной активации и высоких концентрациях свободных радикалов является универсальным патогенетическим фактором при многих заболеваниях [195, 140, 148, 222, 207].

Термин «антиоксиданты» появился в середине XX столетия благодаря работам Тарусова Б.М. (1954) и Эммануэля М.М. (1963) и других, которые установили роль ненасыщенных жирных кислот, как одного из субстратов окисления в биохимических процессах. Антиоксиданты являются протекторами функциональной лабильности мембран клеток и субклеточных структур. Именно поэтому эндогенные антиоксиданты оказывают терапевтическое действие. Антиоксидант – это соединение с одним непрочно присоединенным электроном, который легко отдается свободному радикалу,

стабилизируя и нейтрализуя его молекулу, переводя ее в устойчивое состояние [38].

Существует несколько защитных барьеров систем инактивации активных форм кислорода: ферментные системы и неферментные системы. К ферментным системам быстрого антиоксидантного реагирования относятся каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионинпероксидаза. К неферментным системам второго уровня защиты от свободных радикалов относятся: витамины (аскорбиновая кислота, α -токоферол, β -каротин), мелатонин. Антиоксиданты разделяют на 2 основные группы: антиоксиданты прямого и непрямого действия. Антиоксиданты прямого действия обладают антирадикальным действием, в низких концентрациях блокируют свободнорадикальное окисление субстрата. К ним относится большая часть лекарственных средств с антиоксидантным действием. Среди них выделяют пять основных групп: доноры, полиены, катализаторы, хелаторы, ловушки радикалов [38, 234].

Ряд авторов разделяют антиоксиданты на высокомолекулярные, которые с трудом проникают через клеточные барьеры и низкомолекулярные (аминокислоты, витамины А,С,Е,К, полиамины, мочевины, мочевая кислота). Антиоксиданты непрямого действия проявляют эффект в организме или в клетках. Они затрагивают множественные метаболические реакции: индукцию генов, влияние на ферменты, подавление реакций, приводящих к образованию активных форм кислорода. Эндогенные и экзогенные антиоксиданты являются важнейшими биологически активными веществами, которые регулируют клеточный гомеостаз в организме человека путем ингибирования патогенного действия свободных радикалов [99, 196, 147, 162, 192].

Окислительно-восстановительные процессы в организме составляют важную часть любого звена метаболизма и необходимы как для обеспечения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. Эти процессы в организме контролируются различными

регуляторными системами с целью поддержания сбалансированного воздействия реакций образования продуктов оксидации, а также, механизмов контроля, ведущих к их торможению при избыточной активности реакций антиоксидации. Активация ПОЛ ведет к нарушению адаптационных способностей клетки. Регулирование процессов ПОЛ осуществляется посредством переокисления трехступенчатой системы антиоксидантной защиты – антикислородной, антирадикальной, антиперекисной. Нарушение равновесия между процессами ПОЛ и антиоксидантной системой приводит к лавинообразной реакции переокисления, заканчивающейся гибелью клетки [143, 139].

В нормально функционирующих клетках содержание продуктов свободнорадикального окисления находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов ПОЛ, это свидетельствует о достаточно мощной антиоксидантной защитной системе. К ферментам, оказывающим антиоксидантное действие, относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза [39, 144, 145].

В состав антиоксидантной системы входят различные биологически активные вещества и метаболиты ферментной и неферментной природы. Группы биоксидантов по J. Glawing:

- а) растворимые в масле (токоферол);
- б) растворимые в воде (глутатион, аскорбиновая кислота);
- в) белки, в состав которых входит тиоловая группа.

Токоферол, стероидные гормоны, аскорбиновая кислота, пуриновые основания считаются эндогенными антиоксидантами. Однако, в различных воспалительных процессах они полностью неактивны. В связи с этим в настоящее время используются искусственные антиоксиданты. Среди эндогенных антиоксидантов наибольшее значение имеет гидрофобный а-токоферол, который обеспечивает более 60 % антиоксидантной активности крови, является высокоактивным антирадикальным биоксидантом. Было

доказано, что а-токоферол оказывает стабилизирующее влияние на биологические мембраны [108, 190, 168].

В настоящее время классические антиоксиданты – витамин Е, витамин А и каротиноиды. В последние годы разработаны новые системы коррекции антиоксидантной системы [6, 194, 186, 224].

Токоферол способен устранять ряд биохимических нарушений, свойственных К-витаминной недостаточности. Природные антиоксиданты имеют определенное сходство в химическом строении и образуют группу структурно родственных соединений [44, 62, 102, 173, 155, 176, 191, 203, 172].

Оценка состояния антиоксидантной системы в настоящее время проводится по нескольким параметрам: определение активности ключевого фермента – СОД, каталазы, церулоплазмينا, системы глутатиона. Перечисленные показатели являются исключительно информативными [82].

Одним из самых неясных звеньев патогенеза острого панкреатита остается молекулярный механизм интрацеллюлярной активации протео- и липолитических ферментов. Изучение процессов перекисного окисления липидов в тканях поджелудочной железы имеет важное значение в понимании роли перекисного окисления липидов в патогенезе панкреонекроза. Целый ряд экспериментальных и клинических исследований показал, что в возникновении и развитии функциональных и структурных нарушений клеток поджелудочной железы и организма в целом при остром панкреатите основную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Увеличение количества продуктов ПОЛ приводит к развитию необратимых изменений, являющихся основой фрагментации и разрушения мембран, гибели клеток [91, 46].

Патогенез панкреатита характеризуется каскадностью патофизиологических реакций, объектом воздействия которых является биомембрана панкреоцитов, подвергающиеся дестабилизации. Активация ПОЛ указывает на степень тяжести эндотоксикоза при острых хирургических

заболеваниях органов брюшной полости. Следовательно, управление патобиомеханическими явлениями в органе возможно путем применения лекарственных средств, обладающих мембраностабилизирующим действием, в частности, отечественного препарата мексидола [31, 84, 131, 149, 200].

Проведено клиническое исследование больных острым панкреатитом. Контрольная группа (50 человек) получала традиционное комплексное лечение. Основная группа (45 больных) получала традиционное комплексное лечение с подключением мексидола. Препарат вводился внутривенно капельно (5%), разведенный в 400 мл 0,89 % раствора хлорида натрия из расчета 7-8 мг на 1 кг массы тела. В результате проведенного исследования выявили, что в основной группе отмечалось более быстрое купирование болевого синдрома, нормализация маркеров панкреатита, выздоровление больных происходило быстрее, уменьшалось пребывание в клинике больного на 2,92 койко-дня. На фоне применения мексидола расстройства гомеостаза были слабее, снизился уровень эндотоксемии, повысилась общая концентрация альбумина, отмечался спад коагуляционного потенциала, рост антикоагулянтной и фибринолитической активности [71].

В экспериментах на морских свинках и крысах антиоксидант мексидол оказал гепатопротекторное действие, выразившееся в ограничении роста индикаторов цитолиза, холестаза, гепатоцеллюлярной недостаточности, мезенхимального воспаления по данным лабораторного исследования, степени некротически воспалительных изменений печени по данным морфологического исследования [53, 117, 116].

Активация или непосредственное использование антиокислительных систем в комплексе лечебных мероприятий при ПОЛ приобретает принципиальное значение, тем более что уровень антиоксидантной активности поджелудочной железы является одним из самых низких в организме. Проанализированы результаты комплексного лечения 67 больных с острым панкреатитом (42 мужчины и 25 женщин) в возрасте от 26 до 74 лет. Больные поступили в стационар в сроки от 1 до 7 суток от начала

заболевания. Всем больным острым панкреатитом на фоне традиционной комплексной терапии вводили новый антиоксидантный препарат мексидол в суточной дозе 600-800 мг. При этом использовали различные пути введения препарата: внутримышечный, внутривенный и интрадуктальный (в главный панкреатический проток). Выделены 2 группы больных: I группа – опытная; II- контрольная (без применения мексидола). Путем своевременно начатой комплексной консервативной терапии у большинства больных удалось достичь благоприятного результата и не допустить возникновения гнойно-некротических осложнений. Применение мексидола оказало положительное влияние на течение и исход острого панкреатита. Так в I-й группе, в которой использовали мексидол, операция ввиду неэффективности консервативной терапии и прогрессирования заболеваний была выполнена только у 18 (26,9 %) больных, а во 2-й группе у 15 (37,5 %) больных [42, 228].

Мексидол оказывает примерно одинаковое ингибирующее воздействие на ферментативное и неферментативное перекисное окисление липидов. На фоне применения препарата отмечена быстрая положительная динамика биохимических показателей, отражающих уровень энзимной токсемии и интенсивность процессов ПОЛ. Исследование различных способов введения препарата показало, что наиболее эффективным из них является интрадуктальный. Применение новой тактики комплексного лечения больных панкреатитом, основанной на использовании антиоксиданта мексидола, позволило заметно снизить количество ранних (на 13 %) и поздних (на 9 %) осложнений, сроки пребывания в стационаре (в среднем на 8 суток) и летальность (на 7 %) [133, 82, 42].

Целый ряд клинических и экспериментальных исследований показал, что в возникновении и развитии функциональных и структурных нарушений клеток поджелудочной железы и организма в целом при остром панкреатите основную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов. Генерализованное повреждение тиоловых соединений продуктами ПОЛ определяет снижение резистентности клеток организма в целом, что

способствует прогрессированию проявлений эндоинтоксикации при остром панкреатите. В связи с вышесказанным рядом исследователей в комплексном лечении острого панкреатита применяли препараты с антирадикальным эффектом: а-токоферол и унитиол. Исследования выполнены у 164 больных (68 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 20 до 87 лет с острым панкреатитом. Добавление в комплекс лечебных мероприятий антиоксидантных соединений (токоферол и унитиол) сопровождалось снижением всех основных показателей активности ПОЛ во всех группах. Сочетанное воздействие антиоксидантных препаратов позволило снизить число оперативных вмешательств до 30,2 %, летальность снизилась с 2,5 до 6,1 %. При нормализации показателей активности реакций ПОЛ токоферол вводили еще в течение 5-6 суток по 200 мг в сутки [101, 158].

Таким образом, включение препаратов с антиокислительной активностью (токоферол, унитиол) в комплекс лечебных мероприятий при остром панкреатите способствует более целенаправленному воздействию на патогенетические механизмы заболевания, результатом чего является стабилизация мембранных систем клеток поджелудочной железы [101, 216].

Заболевания поджелудочной железы можно рассматривать как одно из последствий патологической активации свободных радикалов в организме человека. При остром панкреатите нарастание концентрации продуктов липопероксидации находится в прямой зависимости от тяжести воспалительных изменений в ткани поджелудочной железы. Эти изменения происходят на фоне депрессии природных антиоксидантов. В комплексной терапии острого панкреатита применяли синтетический антиоксидант мексидол. Антиоксидантную терапию острого билиарного панкреатита проводили в следующих вариантах. При неэффективности консервативного лечения острого деструктивного панкреатита в первые сутки начинали введение мексидола 600 мг в сутки (внутримышечные инъекции по 200 мг 3 раза в сутки). Включение антиоксидантов в комплекс лечебных мероприятий

способствовало значительному уменьшению послеоперационных осложнений, а также снижению летальности [7, 153, 154].

В основе патогенеза панкреатита лежат воспалительно-дегенеративные процессы в органе, вызванные аутолизом тканей железы. Изучено участие в мембранодеструктивном процессе липолитических систем, показана важность применения в лечении панкреатита лекарственных средств, обладающих мембраностабилизирующей способностью. Панкреатит моделировали на беспородных собаках и вводили мексидол. Результаты исследования показали, что при экспериментальном панкреатите в поджелудочной железе, а также в печени и плазме крови возникают выраженные изменения качественного и количественного состава липидов. Нарушения обмена липидов возникали на фоне активации свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов и фосфолипазы А₂. Мексидол, обладая антиоксидантной активностью, при остром панкреатите оказывал существенное влияние на состав липидов в исследованных тканевых структурах. В динамике патологического процесса отмечено заметное действие препарата почти на все фракции нейтральных липидов и фосфолипидов. Оказалось, что мексидол наряду с антиоксидантной активностью способен уменьшать активность фосфолипазы А. Об этом свидетельствовало снижение не только ее активности в тканевых структурах, но и уменьшение содержания фракций липидов. Таким образом, для коррекции расстройств обмена липидов целесообразно включать в лечение мексидол [74].

В патогенезе острого панкреатита существенная роль принадлежит повышению интенсивности перекисного окисления липидов. Проведена экспериментальная работа на белых крысах. Результаты проведенного эксперимента показали, что антиоксидантная обеспеченность сыворотки крови достоверно снижается (на 20,7 %) у крыс с отечной формой экспериментального острого панкреатита по сравнению с контрольной группой. Уровень антиоксидантной защиты сыворотки крови крыс с

геморрагической формой острого панкреатита значительно уменьшается. Таким образом, при остром панкреатите наблюдается недостаточность антиоксидантной системы. Недостаточную антиоксидантную обеспеченность можно рассматривать в качестве одной из причин повреждения клеточных мембран при данной форме патологии [59, 48, 63].

Отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) синтезирован Смирновым Л.Д. и Дюмаевым К.М., обладает уникальным спектром фармакологических эффектов, в частности, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим, противоишемическим, ноотропным, вегетотропным и другими свойствами. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, вызывает комплекс мембраностабилизирующих эффектов, изменяет проницаемость и фосфолипидный состав биомембран [72, 86, 120].

Механизм действия мексидола связан с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, способностью модулировать ГАМК-рецепторы, ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов. В опытах на крысах доказано антистрессорное и болеутоляющее действие мексидола. Механизм антистрессорного действия мексидола в определенной степени можно связать с его способностью усиливать ГАМК-ергическое торможение и оказывать антиоксидантное действие. Болеутоляющее действие мексидола обусловлено его способностью прямо влиять, в частности, на корковые нейроны, участвующие в восприятии и переработке ноцицептивной информации, с вовлечением в это ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. Не исключено участие в реализации анальгетического эффекта такого компонента действия мексидола, как ингибирование свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов [4, 45, 5, 56, 136].

Образование продуктов перекисного окисления липидов предупреждают препараты с антиоксидантной и антигипоксической активностью. В условиях гипоксии мексидол повышает эффективность тканевого дыхания, а в

постгипоксическом периоде способствует быстрому окислению восстановленных субстратов. Мексидол обладает высокой антиоксидантной активностью [67, 76, 150].

Мексидол является одним из первых синтетических антиоксидантов, который разрешен для широкого применения в лечебной практике. Особенности и механизм действия, универсальный органопротекторный эффект мексидола четко выделяют его преимущества перед известными препаратами и определяют перспективность использования в экстремальной медицине. Установлены гепатопротекторные, антихолестатические, антицитолитические и антиоксидантные свойства мексидола при ожирении, длительной гиподинамии, термических ожогах, токсических поражениях печени [92, 128, 9, 98, 129, 8, 64, 52, 142, 141].

Основным преимуществом мексидола является широкий спектр его эффектов, реализующихся по крайней мере на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Мексидол обладает способностью существенно повышать резистентность организма к действию различных экспериментальных факторов, таких как стресс, гипоксия, нарушения сна, конфликтные ситуации, шок, физическая нагрузка, интоксикация этанолом. В то же время мексидол оказывает ноотропное, транквилизирующее, вегетотропное, антипаркинсоническое действие, улучшает мозговое кровообращение, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает общий уровень холестерина, оказывает антисклеротическое действие [27, 107, 49, 118, 18].

У мексидола практически отсутствуют побочные эффекты, свойственные традиционным нейропсихотропным препаратам, в частности, он не оказывает мышечно-расслабляющего, седативного, стимулирующего, эйфоризирующего действия. Одним из преимуществ мексидола является оригинальность его механизма действия, который определяется антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами [16].

Таким образом, анализ литературных источников показал, что при гипотиреозе происходит поражение всех органов и систем вследствие снижения функции щитовидной железы и уровня основного обмена. Поражение желудочно-кишечного тракта обусловлено развитием микседематозного отека слизистой оболочки, стромы печени и поджелудочной железы. Отек стромы поджелудочной железы является одним из важных патогенетических факторов развития хронического панкреатита. Отек стромы железы приводит к сдавлению протоков и затруднению оттока секрета. Помимо этого отек стромы железы сопровождается нарушениями в микроциркуляторном русле, гипоксией и ишемией, дистрофическими и некротическими изменениями паренхимы железы. В условиях гипоксии повышается интенсивность перекисного окисления липидов, продукты которого вызывают повреждение паренхиматозных элементов поджелудочной железы и дальнейшее усугубление процесса.

Особенно актуальна эта проблемы для зобноэндемических регионов, где высок уровень гипотиреоза. Ряд авторов отмечают более частое распространение хронического панкреатита в этих регионах. Именно эта категория больных является наиболее проблемной в диагностическом, лечебном и прогностическом плане.

Однако, сведения о характере хронического панкреатита на фоне гипотиреоза в доступной нам литературе весьма скудные, отрывочные. Недостаточно изучены клинико-морфологические особенности данной формы панкреатита, роль эндокринных нарушений в его патогенезе, прогноз болезни. В связи с нарушениями перекисного окисления липидов при хроническом панкреатите на фоне гипотиреоза возникает вопрос о необходимости использования антиоксидантов в комплексной терапии панкреатита.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический раздел проведен на результатах исследования 132 больных с диагнозом хронический панкреатит. Из 132 больных мужчины составили 107 случаев (81%), женщины – 25 случаев (19%). По возрасту материал распределился следующим образом.

Таблица 1

Распределение материала по возрасту

Возраст больных (в годах)	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	старше 70
Количество больных	-	-	10 (8%)	41 (31%)	54 (41%)	21 (16,4%)	6 (4,6%)	-

Из таблицы 1 видно, что хронический панкреатит наиболее часто встречается в возрастной группе от 41 до 50 лет. Средний возраст больных составил $44 \pm 7,6$ лет, наименьший - 78 лет.

Больные с хроническим панкреатитом разделены на 3 группы (диаграмма 1).

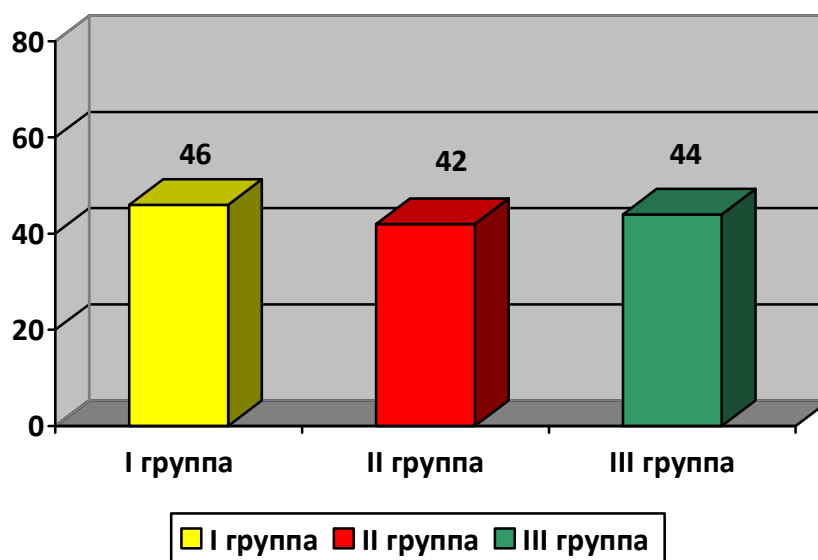


Диаграмма 1. Распределение больных с хроническим панкреатитом по группам

I группу составили больные с хроническим панкреатитом без гипотиреоза – 46 (35%);

II группу составили больные с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза – 42 (31,6%);

III группу составили больные с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза и применения антиоксидантов – 44 (33,4%).

Клинический контроль включал изучение первичной медицинской документации и сбор анамнеза.

Лабораторные исследования периферической крови, мочи, внешней и внутренней секреции поджелудочной железы, биохимические анализы крови проводились по общепринятым методикам в лабораториях МУЗ ЛПУ «Урупская ЦРБ» и МУЗ ЛПУ «Зеленчукская ЦРБ» КЧР. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнено всем больным в кабинетах функциональной диагностики МУЗ ЛПУ «Урупская ЦРБ» и МУЗ ЛПУ «Зеленчукская ЦРБ» КЧР SSH-60A «Тошиба» (Япония), SSD-500 «Алока» (Япония) и RT-50 «Дженерал электрик» (США), с приставками 2,5-3,5 МГц. Особое внимание уделяли локализации кистозного образования, его размерам, характеру содержимого, состоянию стенки кисты, наличию перемычек внутри полости кисты, состоянию паренхимы и протоковой системы железы. Повторное ультразвуковое исследование проводилось с целью динамического наблюдения за течением панкреатита, размерами кист, выявления осложнений.

Всем больным выполнялось рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта и органов грудной клетки, на рентгентелевизионных установках TUR -800-3 (Германия) и Diagnost 76/66/56 фирмы «Philips» (Германия).

Фиброгастродуоденоскопия выполнялась в предоперационном периоде для исключения органической патологии желудка и двенадцатиперстной кишки фиброгастроскопом «OLIMPUS» (Япония).

Спиральная компьютерная томография брюшной полости проводилась на аппарате фирмы Tomoskan M-EG “Philips – Analogic” (Германия), на базе АНМО «СККДЦ». С её помощью получали информацию о локализации, размерах и сформированности стенок кистозных образований, структуре и плотности ткани ПЖ, парапанкреатической клетчатки, ширине вирсунгова протока. В случае затруднения интерпретации изменений в ПЖ применялась методика «усиления визуализации» с водорастворимым контрастным веществом урографин. Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате - Cyroscan T5 – NT “Philips” (Германия) в ГУЗ «СККЦ СВМП».

Экспериментальная часть работы состояла из создания искусственного гипотиреоза у лабораторных животных. Исследование проведено на белых крысах–самцах линии Вистар весом 250 – 300 г. На подопытных животных нами получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. Операция тиреоидэктомия проведена на 72 белых крысах–самцах. Операцию выполняли под общим обезболиванием. По срединной линии проводили разрез кожи шеи, раздвигали мышцы, отсепаровывали фасции шеи. После остановки кровотечения и лигирования артерий проводили тотальную тиреоидэктомию.

После операции всех крыс разделили на 3 группы:

I группа (24) – крысы, которым в послеоперационном периоде не вводили антиоксиданты;

II группа (24) – крысы, которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант токоферол;

III группа (24) – крысы, которым в послеоперационном периоде вводили антиоксидант мексидол.

Через сутки погибли 3 крысы от отека легких, они исключены из нашего материала. Животных выводили из эксперимента спустя 7 суток после операции, 14 суток, 21 сутки, 28 суток, 45 суток, 60 суток путем декапитации. В среднем в каждый из указанных сроков забивали по 5 крыс.

В качестве контрольного материала использовали поджелудочные железы 24 интактных крыс, которым было проведено общее обезболивание, но тиреоидэктомию не проводили. Этим крыс забивали в те же сроки, что и крыс опытной группы.

В послеоперационном периоде наблюдали за лабораторными животными. В контрольной группе крысы были активными. На шерстяном покрове патологические изменения не обнаружены. Appetit хороший.

В I экспериментальной группе на 14 день обнаружена сонливость, ухудшение аппетита и отек лапок и хвоста. На 21-й день отмечается усиление отека, потускнение шерсти, снижение аппетита. На 28-й день описанные выше изменения сохраняются, на коже шеи, головы и хвоста появляются точечные кровоизлияния. На 45-е сутки наблюдается значительное снижение активности крыс, резко выраженная сонливость, снижение аппетита. Отек распространился на всю кожу. На всей поверхности кожи определяются множественные кровоизлияния, трещины на коже ушных раковин, участки облысения. На 60-е сутки на фоне описанных выше изменений увеличились очаги облысения, появился гиперкератоз.

Таким образом, у тиреоидэктомизированных животных в послеоперационном периоде развивается гипотиреоз, для которого характерны следующие признаки: вялость, сонливость, гиподинамия, отек кожи, гиперкератоз, потускнение шерсти, очаги облысения, множественные точечные кровоизлияния и трещины на коже. У тиреоидэктомизированных крыс, которым в послеоперационном периоде ежедневно вводили альфа-токоферол (II группа) и мексидол (III группа), признаки гипотиреоза появились значительно позже на 21-е сутки. До 21-х суток крысы оставались активными, шерстяной покров без изменений, аппетит хороший. На 21-е сутки появились первые признаки гипотиреоза: отек лапок и хвоста, неравномерное потускнение шерсти, вялость, сонливость. Эти признаки усилились на 28-е сутки. На 45-й день на фоне описанных изменений отмечалось потускнение шерсти на всей коже, но не было кровоизлияний и

трещин на коже. Волосы не выпадали. На 60-е сутки появились небольшие очаги облысения и гиперкератоза, но без трещин.

Таким образом, у тиреоидэктомированных животных в послеоперационном периоде при ежедневном введении антиоксидантов признаки гипотиреоза появляются позже почти на 1 месяц, они менее выражены и протекают без повреждения кожи и сосудистых нарушений.

Для гистологического исследования брали кусочки из головки, тела и хвоста поджелудочной железы. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 7 суток, затем проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, по Маллори в модификации Гейденгайна; а также использовали гистохимические методы окраски: толуидиновым синим на гликозамингликаны, ШИК – реакцию.

Для иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина с последующим приготовлением парафиновых блоков. С каждого блока были сделаны серийные срезы толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямой иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности, воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин. Срезы депонировали по стандартной схеме, обрабатывали 5 минут в 3% растворе H_2O_2 для блокирования эндогенной пероксидазы, затем промывали в дистиллированной воде в течение 5 минут. После двухчасовой обработки в микроволновой печи в режиме 750 Вт срезы промывали в фосфатном буфере (pH-7,6) по 5 минут и инкубировали с первичными моноклональными антителами в течение 18 часов при температуре +4 градуса С. После этого срезы опять промывали в фосфатном буфере и инкубировали с вторичными антителами мечеными биотином в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем срезы

окрашивали диаминобензидином и заключали в эпоксидную смолу. В качестве контроля использовали ткань поджелудочной железы без нанесения первичных антител.

Проведено морфометрическое исследование: измеряли высоту эпителия ацинусов, диаметр ядер, диаметр ацинусов; вычисляли ядерно-цитоплазматические отношения.

Морфологическое исследование проводили в соответствии с принципами системного подхода в изучении количественно-пространственной организации морфологических структур в норме и патологии по методам Г.Г. Автандилова (1990, 1996).

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «BIOSTAT» (2000) и модуля Excel пакета Microsoft Office 2007 Enterprise в среде Windows Vista Home Premium. Для обработки данных исследования использовались методы описательной статистики с целью получения среднего показателя (M) с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Ньюмена – Кейлса при 5% уровне значимости различий.

ГЛАВА III. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ.

3.1 Исследование контрольного материала

Поджелудочная железа крыс контрольной группы имеет типичное строение: состоит из головки, тела и хвоста. Поверхность покрыта тонкой соединительнотканной капсулой. Ткань железы беловато-розового цвета, дольчатого строения на разрезе, однородная, плотно-эластической консистенции.

Микроскопически железа состоит из долек разделенных прослойками соединительной ткани (рис. 1).

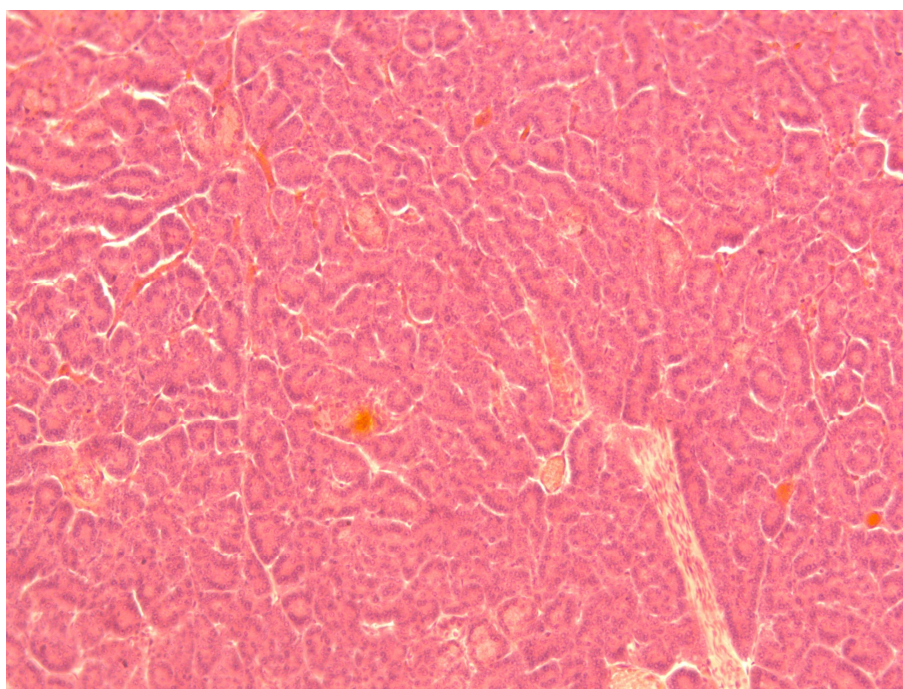


Рис. 1. Поджелудочная железа крысы в норме (контрольная группа): а) железистые дольки; б) строма железы; в) междольковые протоки; г) островки Лангерганса. Окраска: гематоксилином и эозином. x100

В соединительнотканых перегородках расположены кровеносные сосуды, нервные волокна, выводные протоки. Дольки состоят из экзокринной и эндокринной частей (рис. 2).

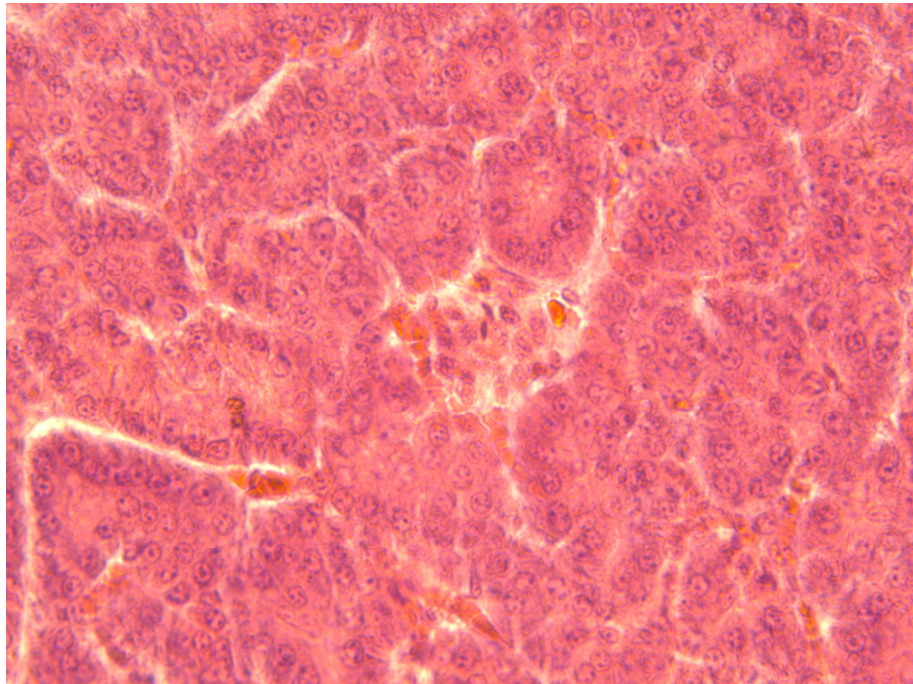


Рис. 2. Долька поджелудочной железы в норме (контрольная группа): а) экзокринная часть дольки; б) эндокринная часть дольки. Окраска: гематоксилином и эозином. x250

Экзокринная часть дольки состоит из панкреатических ацинусов, внутридольковых и вставочных протоков, междольковых протоков и общего панкреатического протока.

Ацинус состоит из секреторного отдела и вставочного протока (рис. 3).

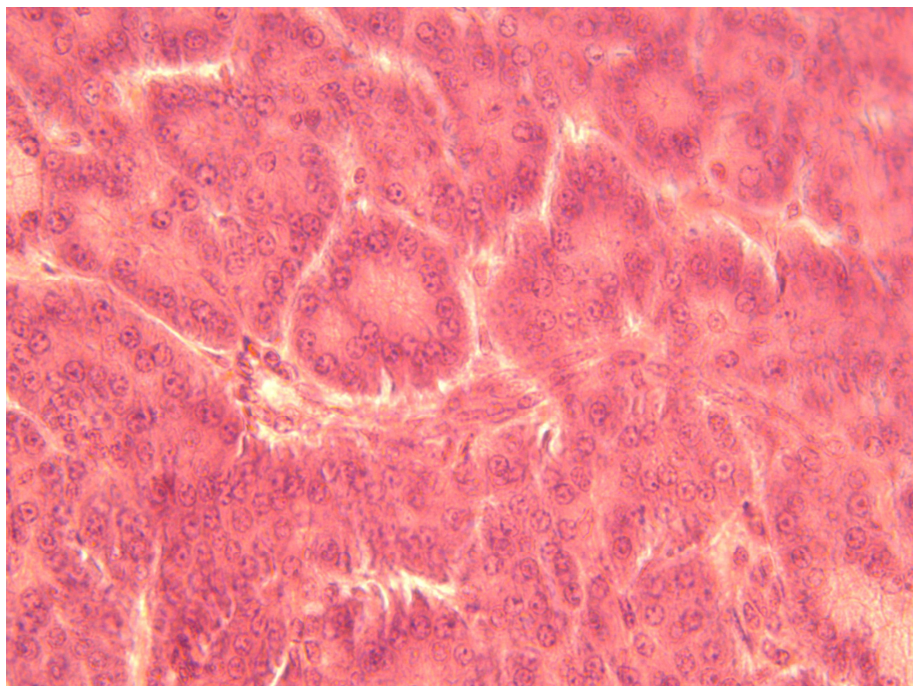


Рис. 3. Панкреатический ацинус в норме (контрольная группа): а) ациноциты; б) вставочный проток. Окраска: гематоксилином и эозином. х400

Ацинус – это структурно-функциональная единица экзокринной части поджелудочной железы. Ацинусы разделены между собою ретикулярными волокнами, кровеносными капиллярами и нервными волокнами. Ацинус образован ациноцитами (экзокринные панкреатоциты). Ациноциты расположены на базальной мембране, они имеют конусовидную форму.

В апикальной части ациноцитов содержатся крупные секреторные гранулы (зимогенная зона). Зимогенная зона оксифильная. В базальной части ациноцитов (гомогенная зона) много рибосом, эта зона базофильная. Ядра расположены базально (рис. 4).

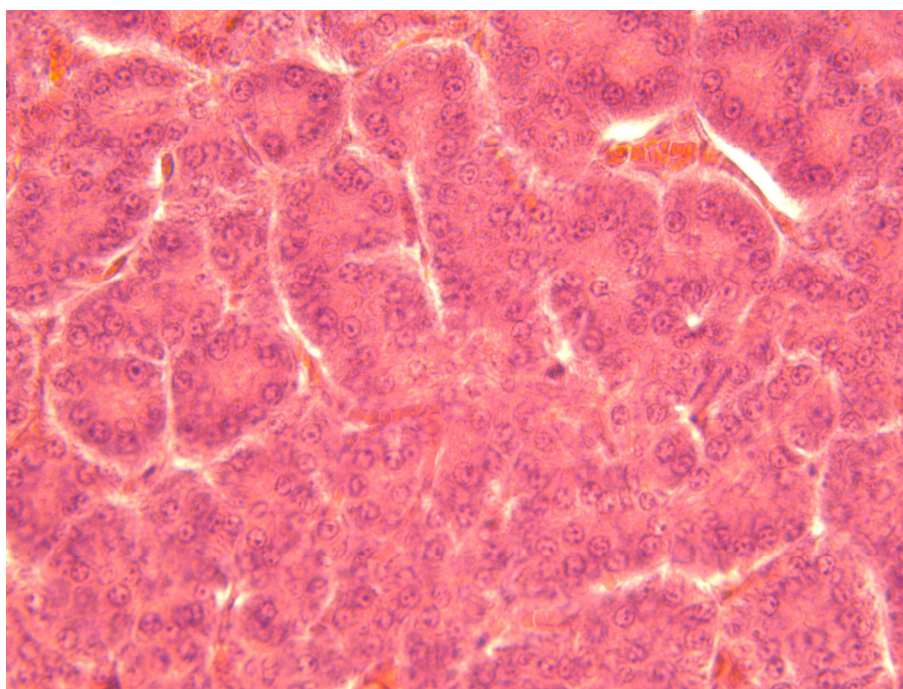


Рис. 4. Ациноциты панкреатического ацинуса в норме: а) зимогенная зона; б) гомогенная зона. Окраска: гематоксилином и эозином. х400

Среди ацинозных клеток встречаются единичные центроацинозные эпителиоциты. Они неправильной уплощенной формы, ядро овальной формы с узким светлым ободком цитоплазмы.

Вставочные протоки располагаются сбоку ацинуса и проникают в центр ацинуса. Межацинарные протоки выстланы однослойным кубическим

эпителием. Внутривольковые протоки выстланы однослойным кубическим эпителием с крупными ядрами. Внутривольковые протоки окружены рыхлой волокнистой соединительной тканью. Междольковые протоки выстланы слизистой оболочкой, покрытой высоким призматическим эпителием. Они расположены между дольками в соединительнотканых перегородках (рис. 5).

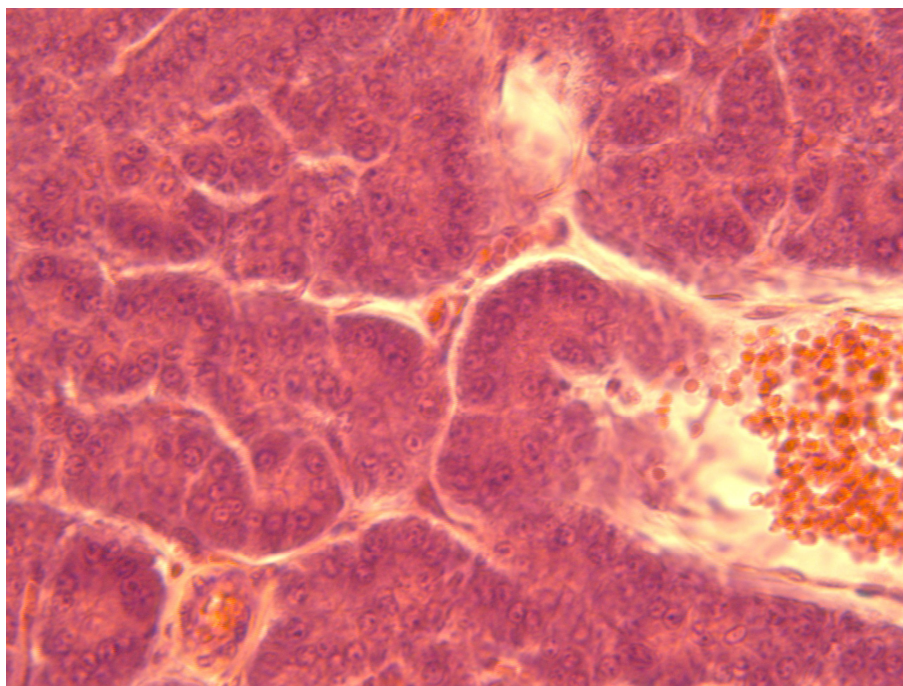


Рис. 5. Протоки экзокринной части поджелудочной железы в норме (контрольная группа): а) вставочный проток; б) межацинарный; в) внутривольковый проток; г) междольковые протоки. Окраска: гематоксилином и эозином. x100

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками Лангерганса (панкреатическими островками). Панкреатические островки расположены между ацинусами. Островки овальной или округлой формы, реже звездчатой или лентовидной формы.

Панкреатические островки образованы инсулоцитами. Это эндокринные клетки 5 видов. Между клетками расположены кровеносные капилляры. Вокруг них имеется перикапиллярное пространство (рис. 6)

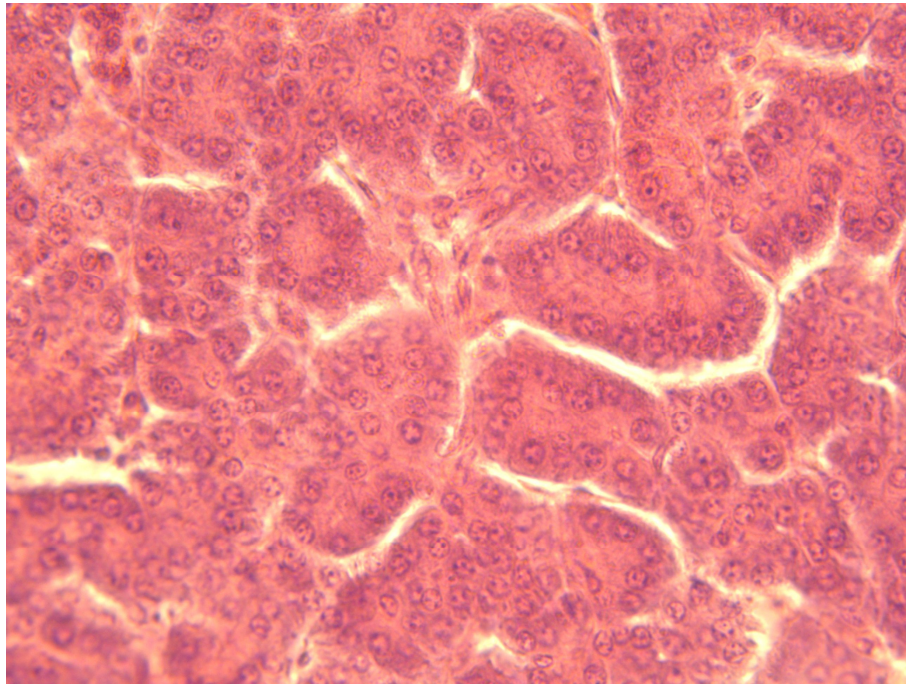


Рис. 6. Панкреатические островки поджелудочной железы в норме (контрольная группа). Окраска: гематоксилином и эозином. $\times 100$

При морфометрическом исследовании гистопрепаратов поджелудочной железы контрольной группы площадь экзокриноцитов составила $14,40 \pm 0,49$ μm^2 , площадь ядер - $5,95 \pm 0,24$ μm^2 , площадь цитоплазмы - $8,45 \pm 0,35$ μm^2 , ядерно-цитоплазматические отношения (ЯЦО) составили $0,78 \pm 0,04$ ед.

Таблица 2

Показатели морфометрического исследования гистопрепаратов
поджелудочной железы

	Контроль (n=50)	7-е сутки (n=50)	45-е сутки (n=50)	60-е сутки (n=50)
	1	2	3	4
Площадь клеток, мкм ²	14,40±0,49	13,94±0,45	18,84±0,49	23,17±1,14
	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P 1-4=0,491		P2-3=0,001 P2-4=0,001	P3-4=0,001
Площадь ядер, мкм ²	5,95±0,24	5,59±0,16	7,81±0,35	7,82±0,34
	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P 1-4=0,215		P2-3=0,984 P2-4=0,001	P3-4=0,001
Площадь цитоплазмы, мкм ²	8,45±0,35	8,35±0,33	11,03±0,54	15,36±0,93
	P1-2=0,001 P1-3=0,001 P1-4=0,836		P2-3=0,001 P2-4=0,001	P3-4=0,001
ЦПО, ед	0,78±0,04	0,69±0,02	0,73±0,03	0,53±0,02
	P1-2=0,320 P1-3=0,001 P1-4=0,047		P2-3=0,001 P2-4=0,270	P3-4=0,001

3.2. Гистологическая характеристика поджелудочной железы лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе без применения антиоксидантов

В эту группу отнесены 24 крысы, которым проведена операция тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде им антиоксиданты не вводили. Животных забивали через 7,14,21,28,45 и 60 суток после операции.

Через 7 суток от начала эксперимента в поджелудочной железе крыс грубые морфологические изменения не обнаружены. Гистологическая структура ацинусов не нарушена. Экзокринные ациноциты секреторного отдела сохранены, конусовидной формы, четко определяется апикальная и

базальная часть клеток. Ядра ациноцитов расположены базально. Ациноциты вставочного протока имеют типичное строение. Эпителий межацинарных протоков однослойный кубический, эпителий междольковых протоков высокий призматический, обычной гистологической структуры. Панкреатические островки в основном овальной формы, гистологическое строение не нарушено.

Строма поджелудочной железы представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с наличием кровеносных и лимфатических сосудов.

Отмечается полнокровие сосудов в строме железы (рис. 7).

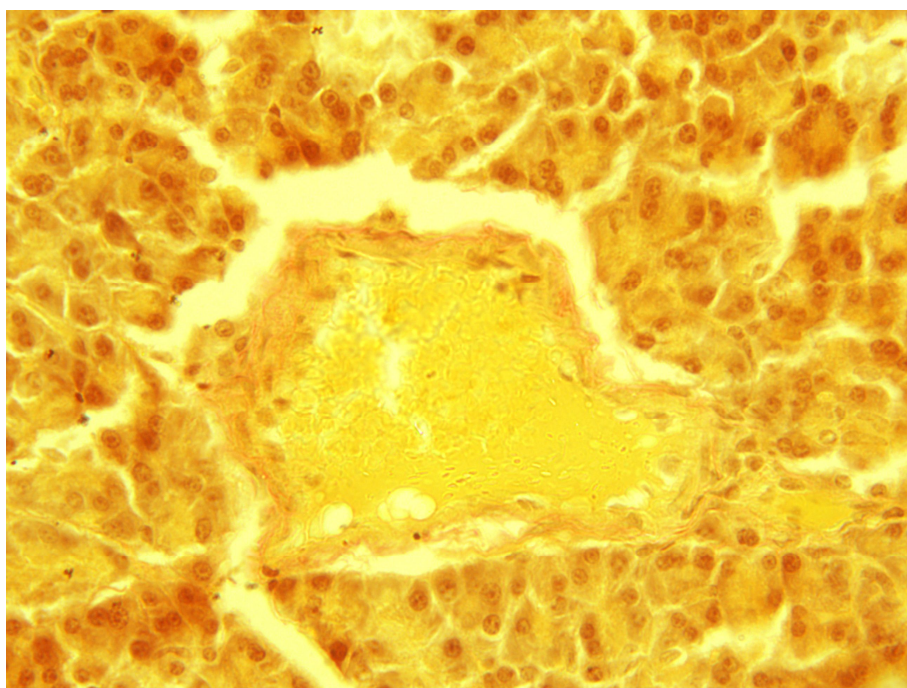


Рис. 7. Расширенный и полнокровный сосуд в строме железы (7-е сутки эксперимента). Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. $\times 100$.

При морфометрическом исследовании гистопрепаратов поджелудочной железы крыс через 7 суток площадь клеток составила $13,94 \pm 0,45$ μm^2 , площадь ядер – $5,59 \pm 0,16$ μm^2 , площадь цитоплазмы – $8,35 \pm 0,33$ μm^2 , ЯЦО – $0,69 \pm 0,02$ μm^2 .

Через 14 суток от начала эксперимента в поджелудочной железе сохраняется обычная гистологическая структура. Экзокринные ациноциты секреторного отдела и вставочного протока без патологических изменений. Базальная мембрана сохранена.

Эпителий межацинарных и междольковых протоков высокий, призматический. Панкреатические островки обычной гистологической структуры. В строме железы преимущественно вокруг сосудов обнаружены небольшие участки отека (рис. 8).

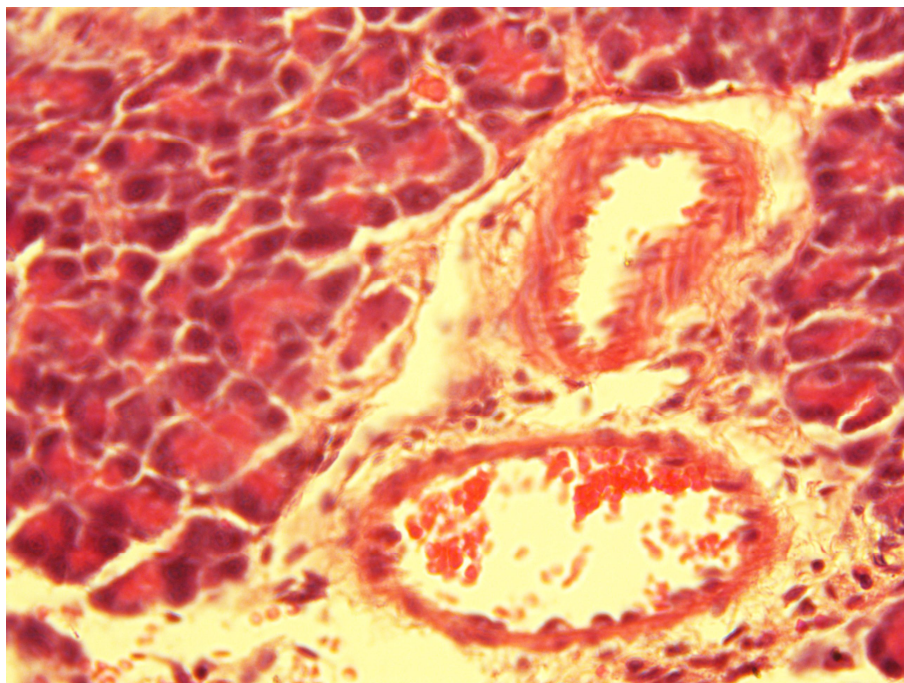


Рис. 8. Очаги периваскулярного отека в строме железы (14-е сутки эксперимента). Окраска: гематоксилином и эозином. x100

Коллагеновые волокна в этих участках набухшие, слегка разволокнены. Кое-где отмечается расслоение коллагеновых пучков. Наблюдается набухание основного вещества соединительной ткани с начальными признаками поверхностной дезорганизации. Однако при окраске толуидиновым синим метахромазия не наблюдается. Эндотелиальные клетки в сосудах микроциркуляторного русла набухшие, овальной формы. В веноулярном отделе микроциркуляторного русла определяется незначительное венозное полнокровие, вены слегка расширены. Протоки не расширены. Эпителий протоков однослойный кубический. Панкреатические островки обычной гистологической структуры.

Через 21 сутки от начала эксперимента в строме поджелудочной железы отмечается усиление отека в периваскулярных пространствах и распространение его на прилежащие участки стромы. Коллагеновые пучки

вследствие отека набухшие, отмечается расслоение и разволокнение их (рис. 9).

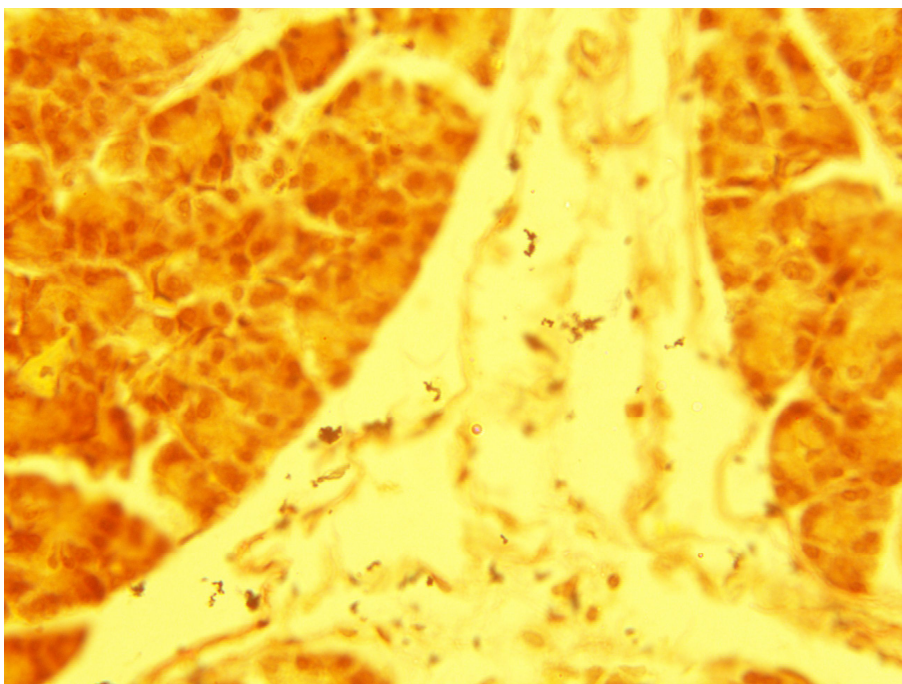


Рис. 9. Набухание и расслоение коллагеновых волокон. Окраска: микрофуксином по Ван Гизон. x400

В основном веществе наблюдается усиление отека и набухание. Появляются признаки поверхностной дезорганизации основного вещества с небольшими накоплениями гликозаминогликанов. При окраске толуидиновым синим в очагах дезорганизации соединительной ткани отмечается сиреневое окрашивание, т.е. феномен слабо выраженной метахромазии. Описанные изменения соответствуют картине мукоидного набухания. В сосудах микроциркуляторного русла отчетливо определяются изменения: полнокровие капилляров, венул и мелких вен. Отмечается плазморрагия и плазматическое пропитывание стенок сосудов и окружающих тканей. В венулах и капиллярах стазы, местами сладжирование эритроцитов.

Основная часть экзокринных ациноцитов без патологических изменений, но среди них встречаются отдельные клетки или группы клеток – набухшие, с зернистой цитоплазмой и с наличием мелких вакуолей, т.е. появляются начальные признаки гидропической белковой дистрофии. В эпителии

межацинарных и междольковых протоков также встречаются отдельные клетки с признаками гидропической дистрофии. Отдельные островки Лангерганса с начинающимися признаками отека.

Через 28 суток от начала эксперимента отмечается распространение отека на соседние участки. Между пучками коллагеновых волокон появляются щели, волокна сильно набухают, становятся гомогенными, склеиваются между собой и деформируются. Наиболее выражен отек в перивенулярных пространствах. Эндотелиальные клетки набухшие, отдельные эндотелиоциты спущены, усиливаются сосудистые нарушения. Вены резко расширены, полнокровные с явлениями стаза. Стаз наиболее выражен в венах.

Основное вещество соединительной ткани набухает, распадается, накапливаются глюкозамингликаны, при окраске толуидиновым синим хорошо выражен феномен метакромазии. Однако описанные изменения распространяются только на определенные участки, наиболее выражены эти изменения в области хвоста поджелудочной железы. Экзокринные ациноциты поражаются в значительно большей степени, нарастают признаки гидропической дистрофии, а местами видны клетки с баллонной дистрофией (рис. 10).

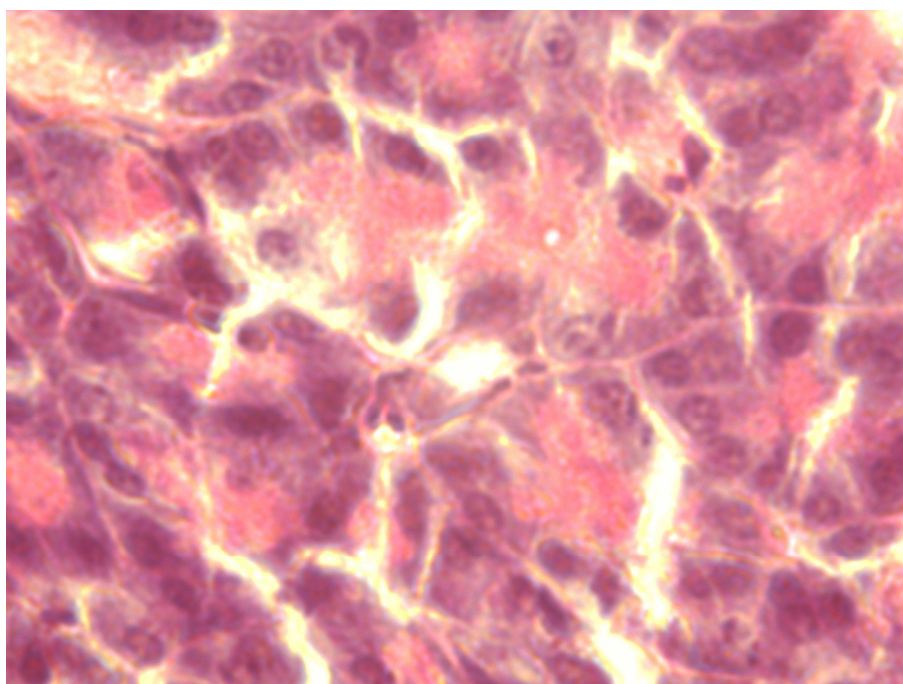


Рис. 10. Гидропическая дистрофия экзокринных ациноцитов. Окраска: гематоксилином и эозином. x400

В этих клетках ядра оттеснены отечной жидкостью на периферию или полностью разрушены. Эпителий протоков также подвержен признакам дистрофии в большей степени чем на 21 сутки. Под эпителием протоков видно скопление отечной жидкости, кое-где эпителий приподнят. Базальная мембрана эпителия разрыхлена и кое-где появляется очаговая подэпителиальная инфильтрация лимфоцитами. В описанных участках отмечается некроз дистрофически измененных клеток и десквамация их.

Через 45 суток от начала эксперимента поражена 2/3 паренхимы железы, строма отечная, отек носит диффузный характер. Коллагеновые волокна пропитаны слизеподобной отечной жидкостью, склеены между собой и местами фрагментированы. Между волокнами видны многочисленные продольные щели, разной величины. В этот срок эксперимента впервые обнаружены очаги размягчения и ослизнения стромы. Феномен метахромазии резко положительный. При гистохимическом исследовании выявлены крупные очаги накопления глюкозамингликанов (положительная ШИК – реакция) (рис. 11).

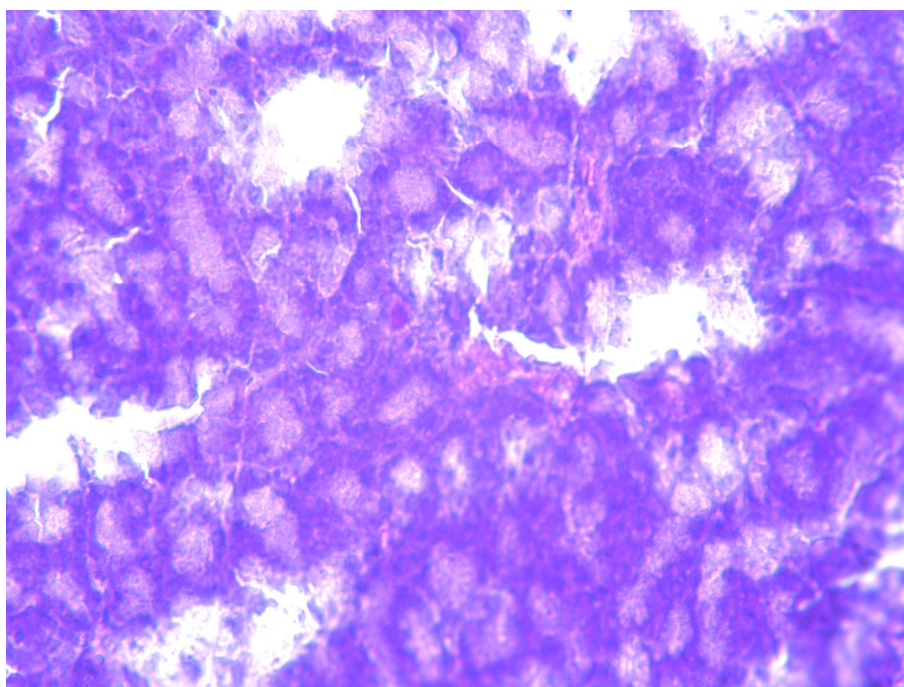


Рис. 11. Очаги метахромазии в строме железы с положительной ШИК-реакцией. Окраска: ШИК-реакция. x250

Сосудистые реакции носят распространенный характер, эндотелий сосудов с тяжелыми дистрофическими изменениями, во многих сосудах десквамирован просвет. Отек наблюдается во внутридольковой строме, что ведет к сдавлению и атрофии ацинусов. Экзокринные ациноциты с выраженными дистрофическими изменениями по типу баллонной и гидropической дистрофий.

При морфометрическом исследовании гистопрепаратов поджелудочной железы крыс через 45 суток площадь клеток составила $18,84 \pm 0,49$ мкм², площадь ядер – $7,81 \pm 0,35$ мкм², площадь цитоплазмы – $11,03 \pm 0,54$ мкм², ЯЦО – $0,73 \pm 0,03$ мкм².

Через 60 суток после тиреоидэктомии в поджелудочной железе крыс наблюдается выраженный распространенный отек с накоплением слизеподобных масс и замещением коллагеновых волокон (рис. 12).

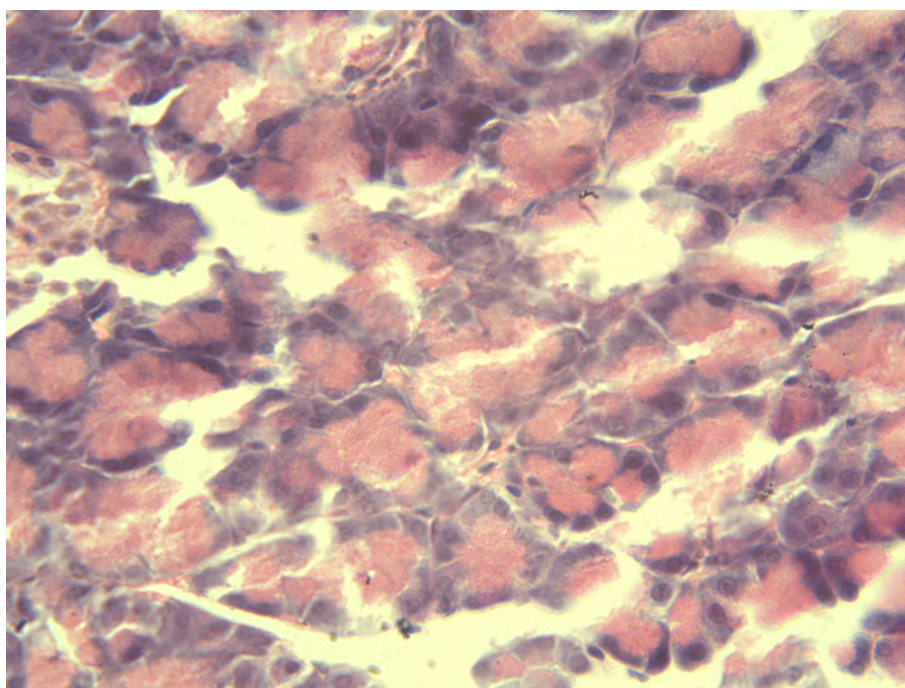


Рис. 12. Выраженный диффузный отек стромы со скоплением слизеподобных масс. Окраска: гематоксилином и эозином. x250

Происходит атрофия клеточных элементов, которые приобретают звездчатую форму, деформируются.

Экзокриноциты ацинусов в состоянии гидропической дистрофии, набухшие, увеличены в размерах. Часть экзокриноцитов в состоянии «баллонной» дистрофии, т.е. отмечается тотальный колликвационный некроз клеток. Ядра ацинусов подвергаются кариопикнозу, отодвигаются на периферию клеток и разрушаются вследствие кариорексиса и кариолизиса. Дистрофические изменения носят распространенный характер (рис. 13).

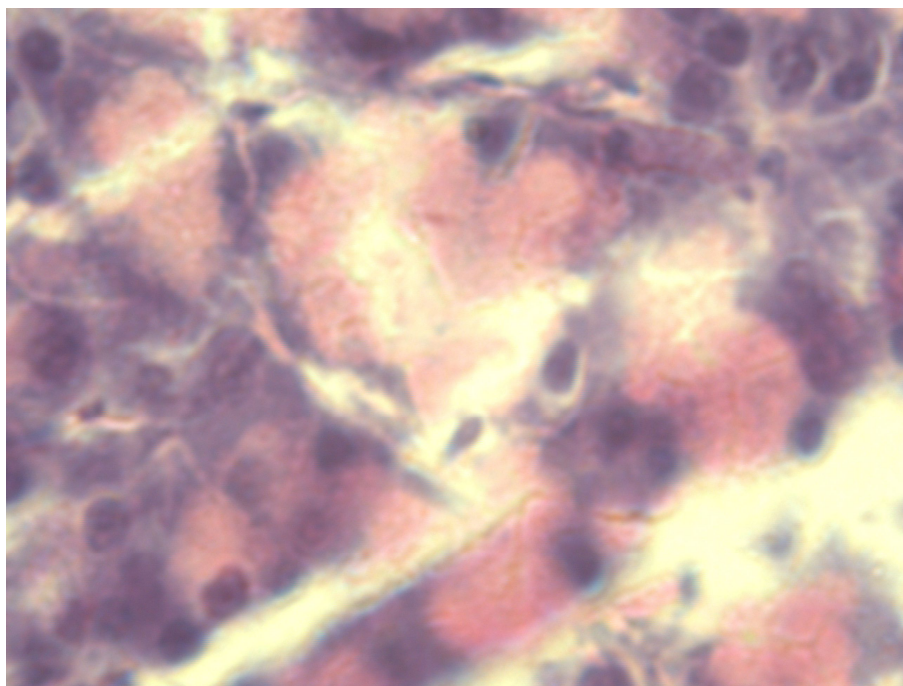


Рис. 13. Тяжелые дистрофические изменения экзокриноцитов. Окраска: альциановым синим. x200

Эпителий межацинарных внутридольковых и междольковых протоков с выраженными дистрофическими изменениями. Эпителиоциты набухшие, местами десквамированы в просвет. Протоки расширены, отмечается застой секрета.

Через 60 суток после тиреоидэктомии в экзокриноцитах ацинусов и в эпителии протоков развиваются тяжелые дистрофические, некробиотические и некротические изменения. В строме отмечается замещение коллагеновых волокон слизеподобными массами и наблюдается микседематозный отек.

При морфометрическом исследовании гистопрепаратов поджелудочной железы крыс через 60 суток площадь клеток составила $23,17 \pm 1,14$ мкм²,

площадь ядер – $7,82 \pm 0,34$ мкм², площадь цитоплазмы – $15,36 \pm 0,93$ мкм², ЯЦО – $0,53 \pm 0,02$ мкм².

Таким образом, при экспериментальном гипотиреозе, вызванном путем тиреоидэктомии, в поджелудочной железе развиваются изменения, характерные для микседематозного отека; вакуольная белковая дистрофия экзокриноцитов, эпителия протоков и эндотелиальных клеток с частичной десквамацией их, сосудистые нарушения и очаговая инфильтрация лимфоцитами; в строме распространенный слизеподобный отек, очаги дезорганизации соединительной ткани с накоплением гликозамингликанов и положительной ШИК – реакцией, и выраженным феноменом метахромазии. Тяжесть описанных изменений нарастает по мере удлинения эксперимента и к 60 дню носит распространенный характер. Дистрофия паренхиматозных элементов и микседематозный отек стромы приводит к развитию гипоксии и нарушению обменных процессов.

Результаты морфометрического исследования подтверждают, что при экспериментальном гипотиреозе по мере нарастания тяжести процесса происходит увеличение площади экзокриноцитов от $13,94 \pm 0,45$ мкм² (7-е сутки) до $23,17 \pm 1,14$ мкм² (60-е сутки), площадь ядер увеличивается от $5,95 \pm 0,24$ мкм² до $7,82 \pm 0,34$ мкм², а площадь цитоплазмы увеличивается от $8,35 \pm 0,33$ мкм² до $15,36 \pm 0,93$ мкм² (таблица 1). Увеличение площади клеток и особенно цитоплазмы обусловлено набуханием ее за счет отека и распада ультраструктур.

3.3. Гистологическая характеристика поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе с применением антиоксиданта токоферола.

В эту группу отнесены 24 крысы, которым после операции тиреоидэктомии ежедневно вводили токоферол. Лабораторных животных забивали через 7, 14, 21, 28, 45 и 60 суток.

Через 7 суток после тиреоидэктомии с применением токоферола в поджелудочной железе патологические изменения не обнаружены. Гистоархитектоника органа сохранена. Ацинусы по форме и размерам ничем не отличаются от контрольной группы. Панкреатические островки без патологических изменений. Протоки железы не расширены. Эпителий протоков однослойный, кубической формы. Строма железы образована рыхлой волокнистой соединительной тканью без патологических изменений.

Через 14 суток в поджелудочной железе патогистологические изменения не обнаружены. Железистые дольки обычной формы и размеров. Ацинусы альвеолярной формы. Ациноциты секреторного отдела призматической формы. Эпителий межацинарных и междольковых протоков без патологических изменений. В строме железы признаки отека не обнаружены.

Через 21 сутки после тиреоидэктомии при ежедневном применении токоферола появились первые признаки гипотиреоза в виде небольших участков отека стромы в периваскулярных пространствах. При этом отмечалось полнокровие вен, набухание эндотелиальных клеток. В участках отека наблюдалось набухание основного вещества соединительной ткани и коллагеновых волокон (рис. 14).

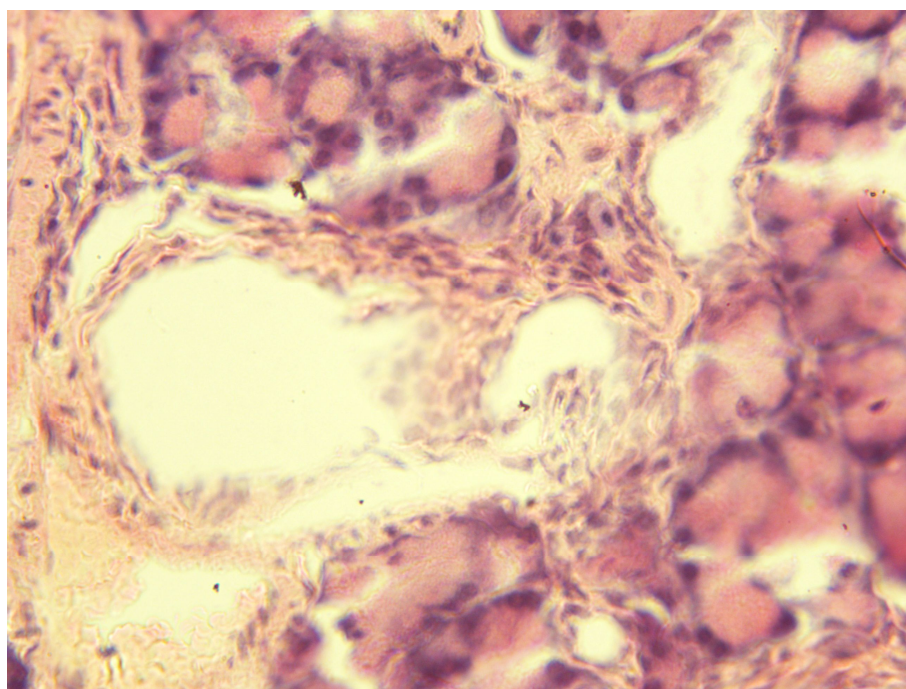


Рис. 14. Периваскулярный отек стромы поджелудочной железы (21-е сутки эксперимента). Окраска: гематоксилином и эозином. х200

В железистых дольках гистологическая структура сохранена. В отдельных ациноцитах появляются вакуоли, содержащие тканевую жидкость, что указывает на начало дистрофических изменений. В целом большинство ацинусов без патологических изменений. Эпителий протоков сохранен на всем протяжении. Островки Лангерганса хорошо выражены.

Через 28 суток от начала эксперимента в строме поджелудочной железы отмечается нарастание интенсивности отека в периваскулярных пространствах и распространение его на соседние участки. В строме поджелудочной железы наряду с отеком происходит поверхностная дезорганизация основного вещества соединительной ткани, накапливаются гликозамингликаны.

В описанных участках наблюдается положительная ШИК-реакция и умеренно выраженная метакромазия при окраске толуидиновым синим. Коллагеновые волокна набухшие, гомогенизированы, склеены между собой. Впервые выявлены сосудистые нарушения в микроциркуляторном русле: полнокровие венул и капилляров, плазморрагия и плазматическое пропитывание стенок сосудов и окружающих тканей. В железистых дольках обнаружены группы набухших ациноцитов с зернистой и мелковакуолизированной цитоплазмой, т.е. признаки гидропической дистрофии. Аналогичные изменения обнаружены в эпителии протоков. Встречаются единичные панкреатические островки с признаками отека. Описанные изменения носят очаговый характер и захватывают лишь часть паренхимы и стромы железы.

Через 45 суток от начала эксперимента отмечается усиление отека и распространение его на значительную часть паренхимы железы. В ациноцитах концевых отделов наблюдаются признаки гидропической и баллонной дистрофии. Ациноциты набухшие с дистрофическими и некробиотическими изменениями, местами десквамированы. В эпителии

протоков определяется скопление отечной жидкости между клетками, клетки атрофичные, сдавлены, возможна десквамация их.

Отек стромы железы приводит к глубокой дезорганизации соединительной ткани, происходит распад основного вещества и накопление значительного количества гликозаминогликанов. Более выражен феномен метахромазии. Коллагеновые волокна в описанных участках набухшие, гомогенизированы, местами отмечается распад волокон. Между коллагеновыми волокнами появляются щели, заполненные слизеподобными отечными массами. Происходит атрофия и истончение коллагеновых волокон (рис. 15).

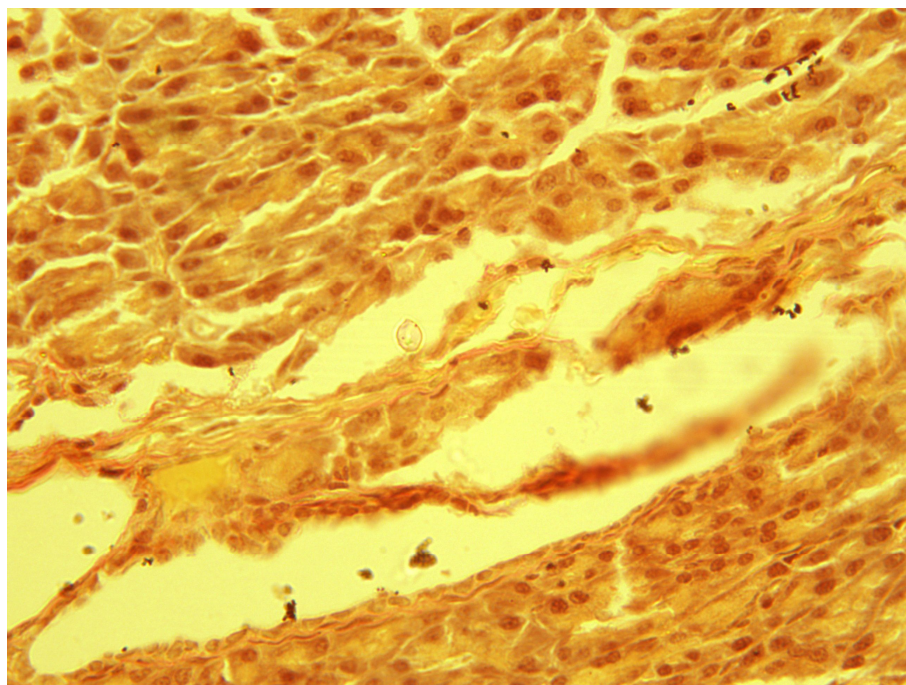


Рис. 15. Атрофия и истончение коллагеновых волокон поджелудочной железы в очаге микседематозного отека (45-й день эксперимента). Окраска: пикрофуксином по Ван Гизону. x200.

Описанные изменения наиболее выражены в области хвоста и тела железы.

Через 60 суток от начала эксперимента патологические изменения в поджелудочной железе становятся более распространенными: в патологический процесс вовлекается более 2/3 паренхимы железы. Усиливается отек стромы. Слизеподобная отечная жидкость накапливается

между коллагеновыми волокнами, происходит распад основного вещества. Феномен метахромазии становится положительным. Однако, в эти сроки эксперимента не обнаружены очаги размягчения, образование полостей и замещение стромы слизеподобными массами. Ациноциты конечных отделов с признаками белковой дистрофии. Эпителий протоков с дистрофическими изменениями.

Таким образом, во II экспериментальной группе крыс, которым после операции тиреоидэктомии ежедневно вводили антиоксидант токоферол в поджелудочной железе развились изменения, характерные для гипотиреоза. Однако, по сравнению с I экспериментальной группой, эти изменения появились позже, а именно, на 21-е сутки. Они носили очаговый характер и были менее интенсивными. Характерная картина гипотиреоза развилась на 28-е сутки (а в I экспериментальной группе - на 21-е сутки). Характер патологических изменений в обеих группах аналогичный. Отличием является отсутствие деструкции паренхимы железы и замещение ее слизеподобной массой, что развивается в I экспериментальной группе на 60-е сутки.

Более позднее возникновение патологических изменений, меньшая интенсивность их проявлений и отсутствие деструктивных изменений подтверждает протекторное действие антиоксиданта токоферола.

3.4. Гистологическая картина поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе с применением антиоксиданта мексидола.

В эту группу отнесены 24 крыс, которым на протяжении всего эксперимента вводили мексидол. Этим крысам забивали в те же сроки, что и в I экспериментальной группе: через 7 суток, 14 суток, 21 сутки, 28 суток, 45 суток, 60 суток.

Через 7 суток в паренхиме поджелудочной железы патологические изменения не обнаружены, сохраняется дольчатое строение железы. Железистые дольки по форме и размерам ничем не отличаются от

контрольной группы. Экзокриноциты ацинусов цилиндрической формы с базальным расположением ядер. Протоки железы не расширены, эпителий протоков кубической формы. Панкреатические островки обычной гистологической структуры. В строме железы отмечается полнокровие сосудов, кровоизлияния как результат операционной травмы.

Через 14 суток в строме поджелудочной железы сохраняется полнокровие сосудов. Во всех остальных структурах железы патологические изменения не обнаружены. В паренхиме и строме железы признаки гипотиреоза не обнаружены.

На 21-е сутки от начала эксперимента появились первые признаки гипотиреоза, а именно, небольшие участки отека стромы, преимущественно вокруг вен. В строме железы отмечается полнокровие вен. В участках отека наблюдается набухание основного вещества без признаков деструкции, плазматическое пропитывание и набухание коллагеновых волокон. Феномен метахромазии слабо положительный (рис. 16).

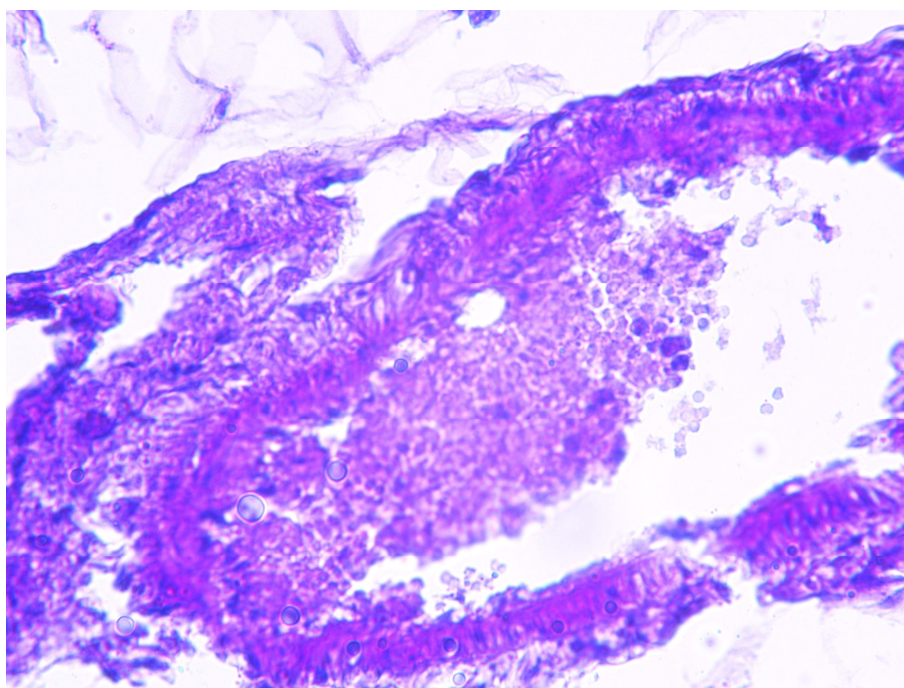


Рис. 16. Плазматическое пропитывание и набухание коллагеновых волокон. Окраска: толуидиновым синим. x200

В паренхиме поджелудочной железы в эти сроки эксперимента патологические изменения не обнаружены.

Через 28 суток от начала эксперимента в строме железы определяются характерные признаки гипотиреоза: отек стромы, дистрофические изменения паренхиматозных элементов. Участки отека располагаются преимущественно вокруг сосудов, особенно вен. В этих местах наблюдается набухание основного вещества, распад с высвобождением и накоплением гликозамингликанов. При окраске толуидиновым синим выявлен четко выраженный феномен метакромазии, ШИК-реакция положительная. Коллагеновые волокна набухшие, гомогенизированы, склеены между собой, местами фрагментированы.

Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла расширены. Местами эндотелиоциты набухшие. Отмечается плазматическое пропитывание стенок сосудов.

В ацинусах местами отмечается межэпителиальный отек, скопление отечной жидкости под ациноцитами, однако слой ациноцитов сохранен, часть ациноцитов с признаками гидropической дистрофии. Описанные изменения носят очаговый характер.

Через 45 суток от начала эксперимента наблюдается усиление межэпителиального отека, сдавление и атрофия ациноцитов. Под слоем ациноцитов видны скопления отечной слизеподобной жидкости (рис. 17).

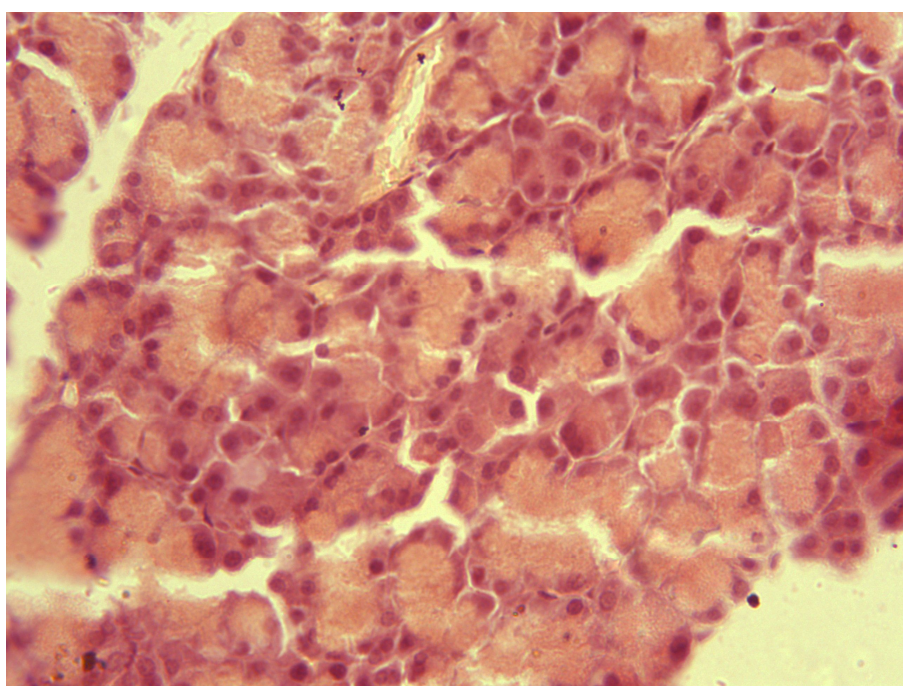


Рис 17. Атрофия ациноцитов. Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Описанные изменения носят очаговый характер. Кроме того, по сравнению с I экспериментальной группой в эти сроки на фоне применения мексидола деструктивные изменения в ацинусах отсутствуют, сохраняется целостность пласта ациноцитов.

В строме поджелудочной железы отек несколько усилен, более распространен, чем на 28-е сутки. Но по сравнению с I экспериментальной группой на фоне применения мексидола интенсивность и распространенность отека значительно меньше.

Через 60 суток от начала эксперимента признаки гипотиреоза в паренхиме и строме железы сохраняются и становятся более распространенными. Отмечается межэпителиальный отек в ацинусах, атрофия ациноцитов вследствие сдавления отечной жидкостью, скопления отечной жидкости под ациноцитами с расслоением базальной мембраны. Наблюдаются дистрофические изменения ациноцитов, встречаются ациноциты с некробиотическими изменениями. Но в целом грубые деструктивные изменения в ацинусах не обнаружены.

В строме поджелудочной железы отек более распространен. В участках отека видны щели, заполненные отечной слизеподобной жидкостью. Коллагеновые волокна сдавлены, истончены, атрофированы. Местами наблюдается распад коллагеновых волокон и замещение их слизеподобными массами (рис. 18).

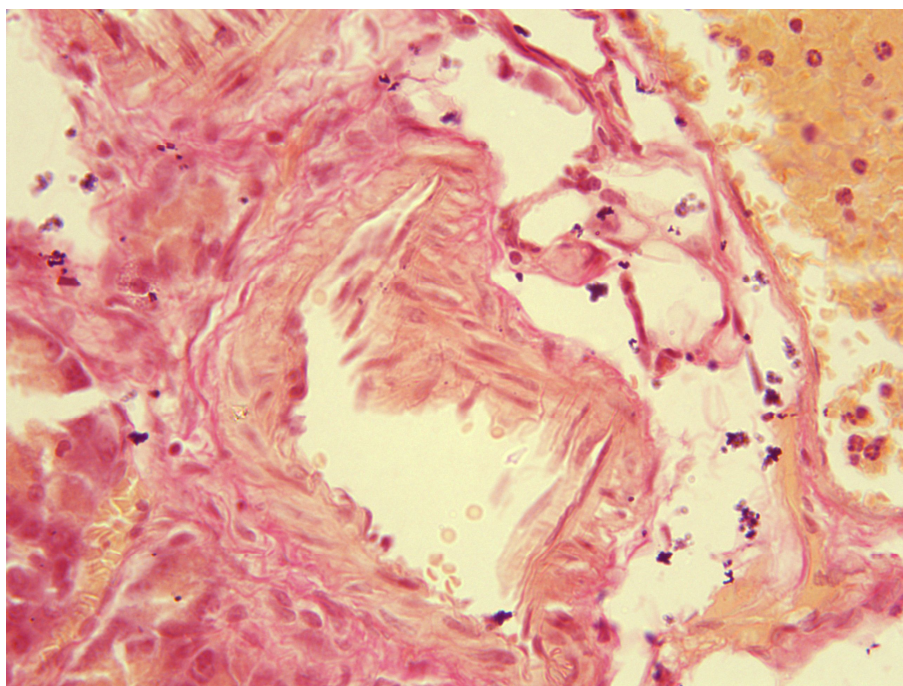


Рис. 18. Замещение коллагеновых волокон слизеподобными массами. Окраска: гематоксилином и эозином. x200

Таким образом, при ежедневном применении мексидола у лабораторных животных с экспериментальным гипотиреозом первые признаки гипотиреоза развиваются значительно позже (21-е сутки), чем в I экспериментальной группе (14-е сутки). Характер патологических изменений одинаковый, но глубина и распространенность процесса значительно меньше. При применении мексидола тяжелые деструктивные изменения не развивались.

3.5. Результаты иммуногистохимического исследования поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе

Иммуногистохимическое исследование поджелудочной железы проведено в контрольной группе, а также в I-II и III экспериментальных группах. Изучены процессы пролиферации экзокриноцитов ацинусов железы посредством иммуногистохимического определения экспрессии протеина Ki-67 при экспериментальном гипотиреозе, а также на фоне применения антиоксидантов. Протеин Ki-67 в гистологических срезах выявляет только пролиферирующие клетки, независимо от того, в какой стадии митоза они находятся. Для оценки пролиферативной активности экзокриноцитов

производили подсчет всех делящихся клеток, что выражали в процентном соотношении.

В контрольной группе экспрессия протеина Ki-67 составили 8-10 % (рис. 19).

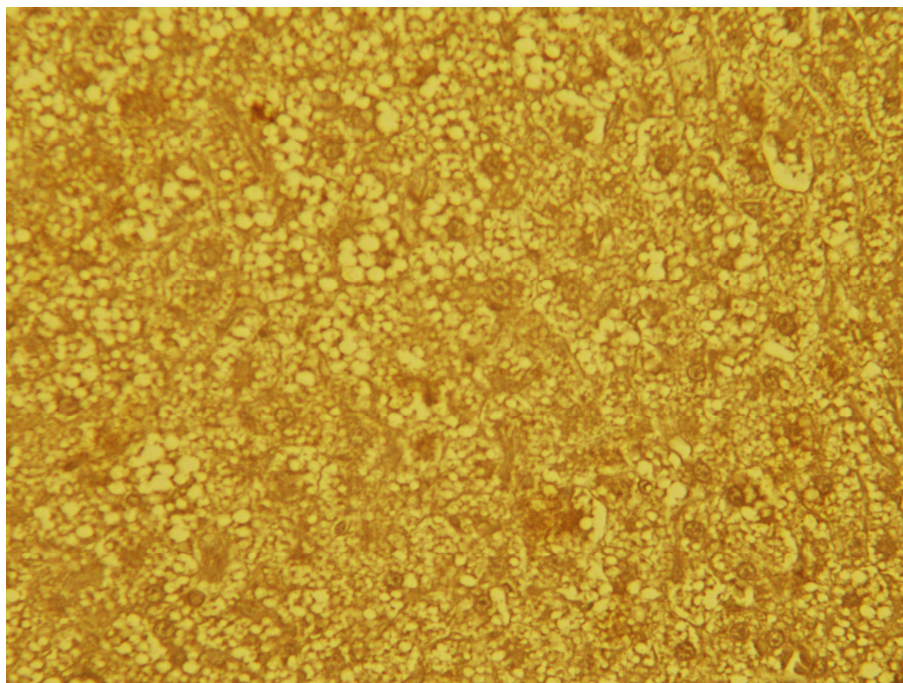


Рис. 19. Экспрессия протеина Ki-67 (контроль). x400

Клетки находились на разных стадиях митоза. В I экспериментальной группе в условиях экспериментального гипотиреоза на 7-е сутки эксперимента пролиферативная активность ациноцитов ничем не отличалась от контрольной группы и составила 8-10 %. На 14-е сутки выявлено незначительное снижение экспрессии протеина Ki-67, число пролиферирующих клеток составило 8-9 %. На 21-е сутки отмечено значительное снижение экспрессии протеина Ki-67 ациноцитами, число пролиферирующих клеток уменьшилось и составило 6-6,5 % (рис. 20).

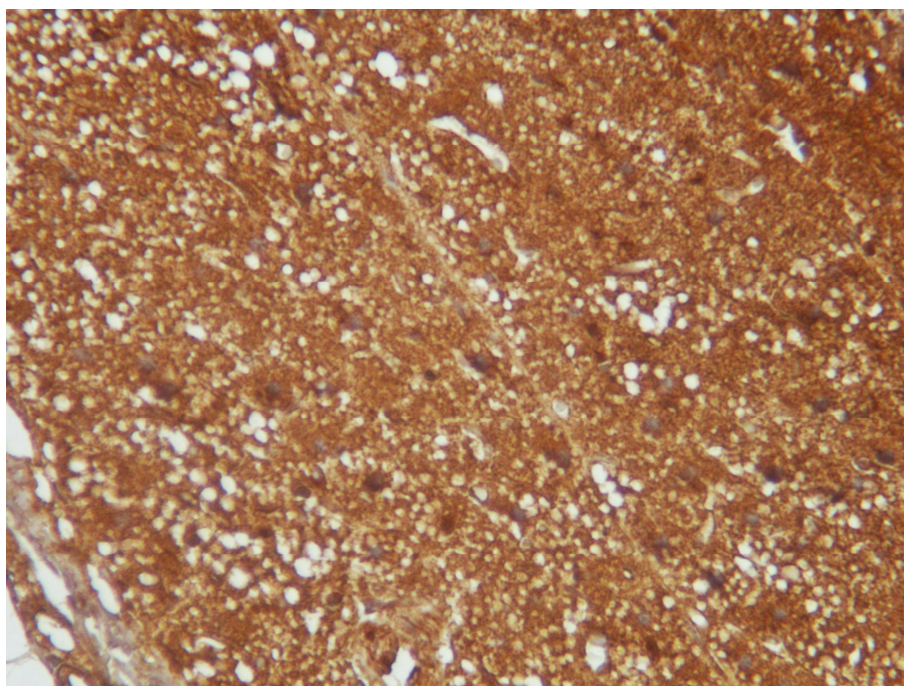


Рис. 20. Экспрессия протеина Ki-67 снижена (21-е сутки). x400

На 28-е сутки эксперимента при гистологическом исследовании выявлены признаки тотального поражения поджелудочной железы и развернутая картина гипотиреоза. Экспрессия протеина Ki-67 снижается почти в 2 раза (4-5 %) по сравнению с контрольным материалом. На 45-е сутки продолжается дальнейшее понижение экспрессии Ki-67, число делящихся клеток равно 2-3 %. На 60-е сутки эксперимента число делящихся клеток составило 1-2 %, что свидетельствует о значительном снижении пролиферативной активности (рис. 21).

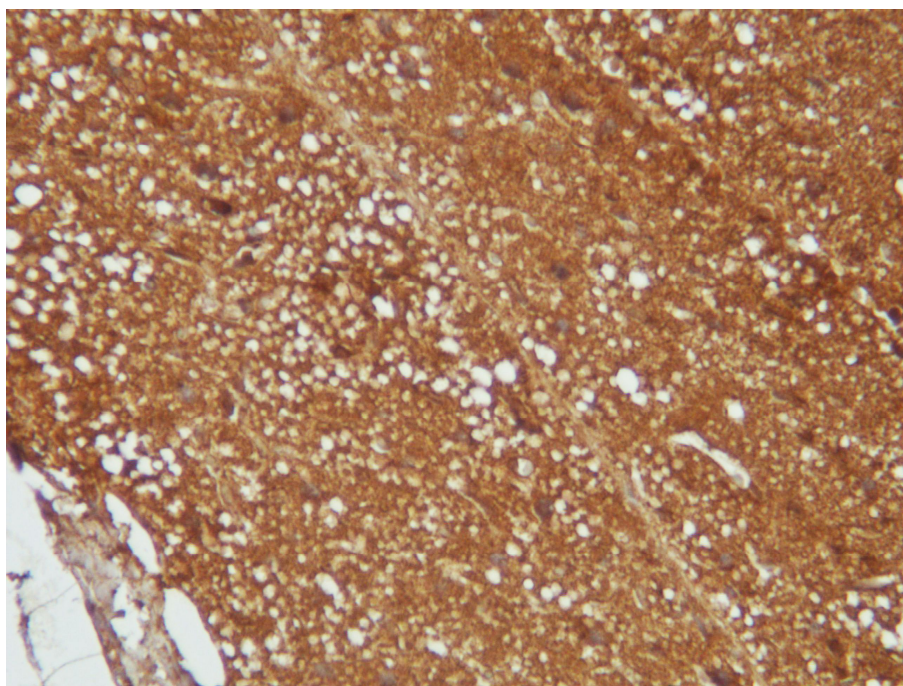


Рис. 21. Экспрессия протеина Ki-67 резко снижена (60-е сутки). x400

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании ткани поджелудочной железы в условиях экспериментального гипотиреоза с использованием Ki-67 выявлено постепенное и значительное снижение пролиферативной активности клеток ацинуса.

При иммуногистохимическом исследовании поджелудочной железы лабораторных животных II экспериментальной группы с ежедневным применением альфа-токоферола выявлены следующие результаты. На 7-е и 14-е сутки экспрессия протеина Ki-67 ничем не отличалась от контрольной группы, количество пролиферирующих клеток 9,5-10 %. Только на 21-е сутки отмечается незначительное снижение экспрессии Ki-67, число делящихся клеток составило 8-9 %. На 28-е сутки эксперимента выявлено медленное снижение экспрессии Ki-67, число делящихся клеток составило 7-7,6 %. На 45 сутки эксперимента экспрессия Ki-67 продолжала снижаться, количество пролиферирующих клеток составило 5-6 %. На 60-е сутки количество пролиферирующих клеток составило 4-4,3 % (рис. 22).

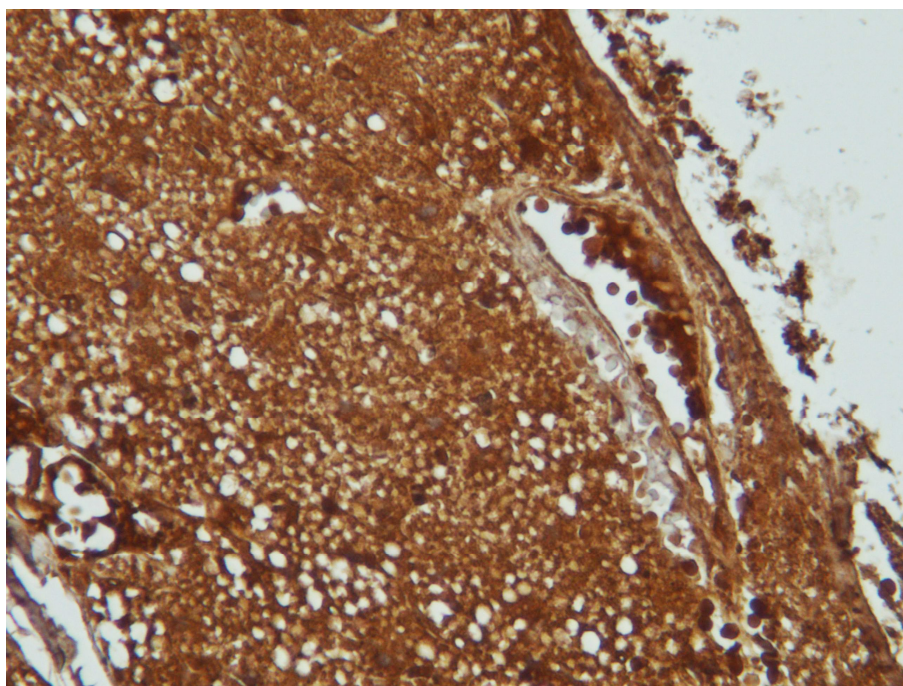


Рис. 22. Экспрессия протеина Ki-67 умеренно снижена (60-е сутки, токоферол). x400

Таким образом, во II экспериментальной группе на фоне ежедневного применения антиоксиданта токоферола снижение пролиферативной активности выявлено в более поздние сроки (21-е сутки) по сравнению с I экспериментальной группой. В процентном отношении число делящихся клеток равно 4-4,3 %, что значительно выше, чем в I экспериментальной группе. Полученные результаты подтверждают протекторное действие антиоксиданта альфа-токоферола, который частично стабилизирует альтеративные процессы.

При иммуногистохимическом исследовании поджелудочной железы лабораторных животных III экспериментальной группы, которым ежедневно вводили мексидол выявлено, что на 7-е, 14-е и 21-е сутки экспрессия протеина Ki-67 почти не отличалась от контрольной группы. Количество делящихся клеток составило 9,8-10 %. Снижение экспрессии протеина Ki-67 впервые выявлено на 28-е сутки, число делящихся клеток составило 8-8,5 %. На 45-е сутки отмечается снижение экспрессии протеина Ki-67, число пролиферирующих клеток составило 7-7,3 %. На 60-е сутки отмечается

снижение экспрессии протеина Ki-67, число делящихся клеток – 5-6 % (рис. 23).

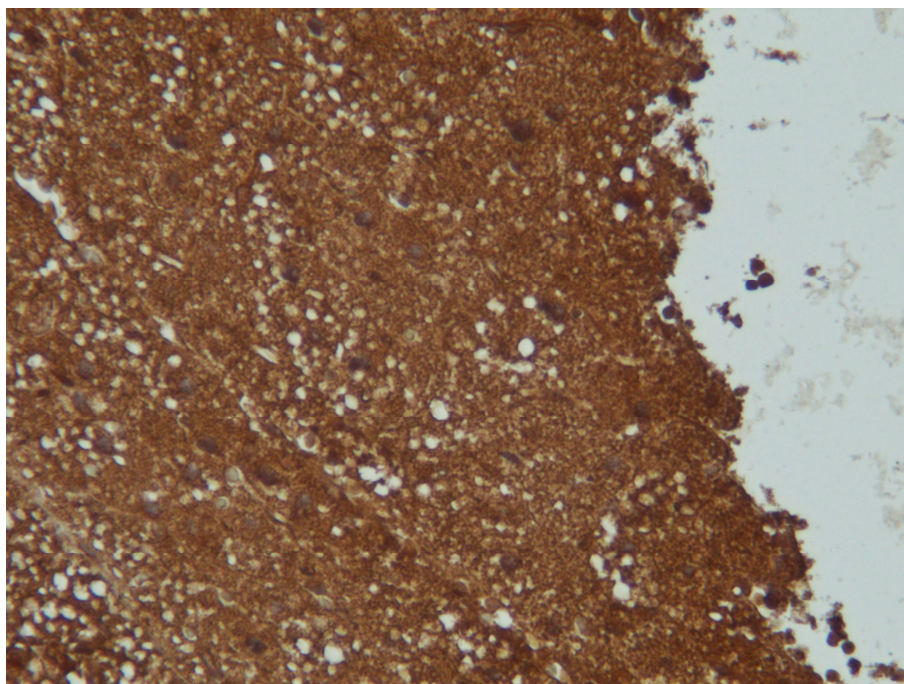


Рис. 23. Экпрессия протеина Ki-67 умеренно снижена (60-е сутки, мексидол). x400

Таким образом, сравнительный анализ экспрессии протеина Ki-67 показал, что при гипотиреозе происходит постепенное снижение процессов пролиферации экзокринных клеток ацинусов поджелудочной железы и к концу эксперимента уменьшается почти в 5 раз (1-2 %). При ежедневном применении антиоксидантов пролиферативная активность клеток снижается незначительно и стабилизируется на цифрах 4-4,3 % (токоферол) и 5-6 % (мексидол), что свидетельствует о протекторном способности антиоксидантов. Наилучшие результаты получены при использовании мексидола (5-6 %), т.к. он обладает мембранопротекторным действием.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

4.1. Общая характеристика группы

Для гистологического исследования брали поджелудочные железы у умерших на вскрытии. Всего исследовано 57 желез, что составило 5,1 % от общего количества проведенных вскрытий за 3 года. Из 57 случаев мужчины составили 40 (70,2 %), а женщины 17 (29,8 %). По возрасту умершие распределились следующим образом (таблица 3)

Таблица 3

Распределение возраста больных.

Возраст больных в годах	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и выше	Всего
Количество случаев	-	-	1	3	19	11	11	12	57

Весь материал разделен на 2 группы: в I группу вошли случаи с хроническим панкреатитом без поражения щитовидных желез (19 случаев – 33,3 %). Во II группу отнесены случаи с хроническим панкреатитом и сопутствующей патологией щитовидной железы, обнаруженной на вскрытии и подтвержденной гистологически (38 случаев – 66,7 %).

Щитовидные железы умерших брали на аутопсии. Исследовали макроскопически и микроскопически. Готовили гистологические срезы традиционным способом (см. Глава II). Изучение щитовидных желез умерших показало, что в 66,7 % случаев имеется патология щитовидной железы, что обусловлено наличием в этом регионе йоддефицита и зобной эндемии. Из 38 случаев на учете у эндокринолога при жизни находились только 9 человек. У остальных 29 умерших изменения в щитовидной железе явились случайной секционной находкой. Посмертное морфологическое

исследование щитовидной железы выявило патологические процессы, не диагностированные при жизни.

4.2. Патоморфологические изменения поджелудочной железы при хроническом панкреатите по секционному материалу без сопутствующей тиреоидной патологии

Макроскопически поджелудочные железы уменьшены в размерах, плотные, на разрезе дольчатые с наличием белесоватых плотных тяжей. Микроскопически выявлена атрофия долек, их деформация (рис. 24).

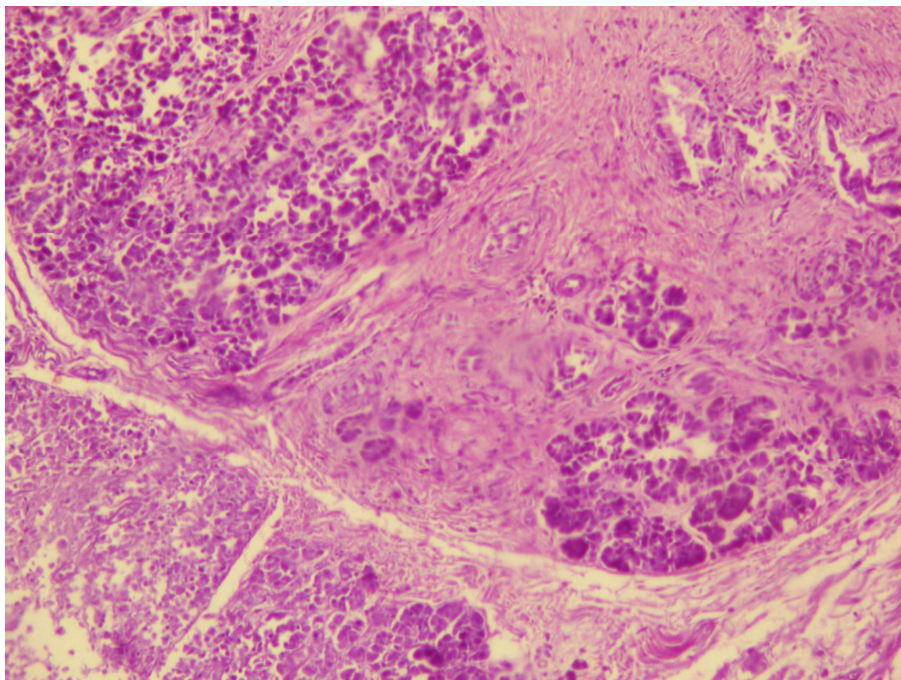


Рис. 24. Уменьшение и деформация долек поджелудочной железы. Окраска: гематоксилином и эозином. x200

Между дольками отмечается разрастание соединительной и жировой ткани (рис. 25)

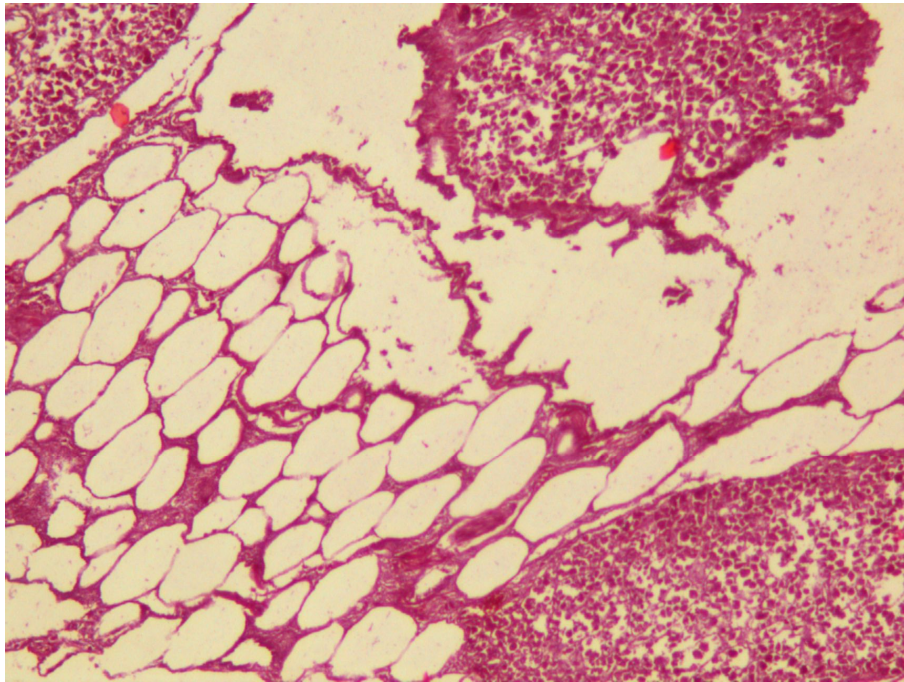


Рис. 25. Разрастание жировой ткани между дольками железы (липоматоз). Окраска: гематоксилином и эозином. x200

Склеротические изменения и липоматоз усиливают атрофические процессы в поджелудочной железе. В дальнейшем происходит разрастание соединительной ткани внутри долек с разделением дольки на мелкие фрагменты по типу септального склероза (рис. 26).

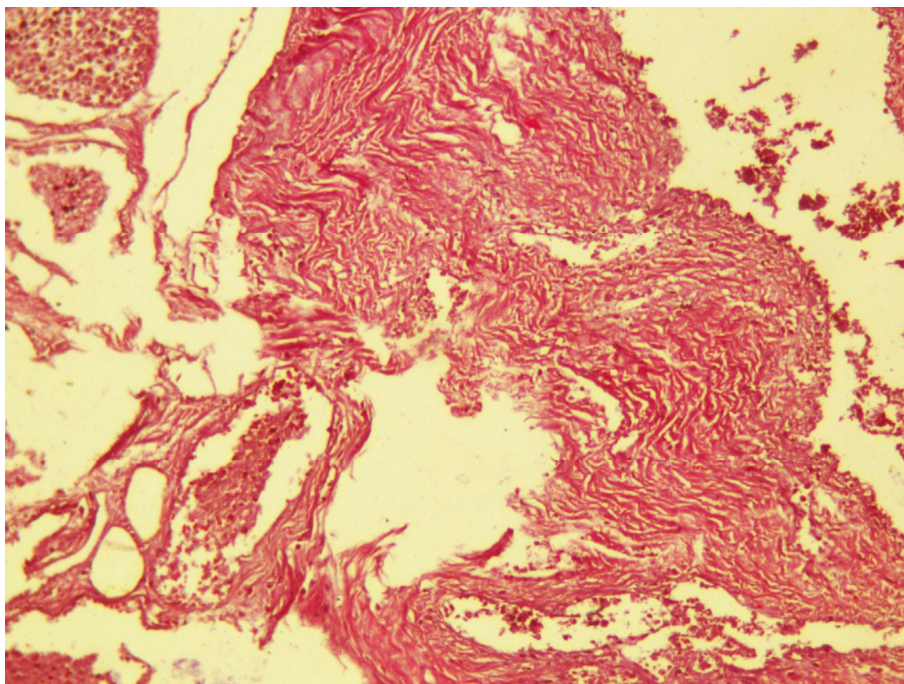


Рис. 26. Разрастание соединительной ткани внутри долек (септальный склероз). Окраска: по Ван Гизон. x200

Разрастание соединительной ткани наблюдается часто вокруг протоков (перидуктальный склероз).

Склеротические изменения в строме поджелудочной железы в дольках сочетаются с воспалительной инфильтрацией. Инфильтраты представлены лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, макрофагами. Инфильтраты носят чаще всего очаговый характер (рис. 27).

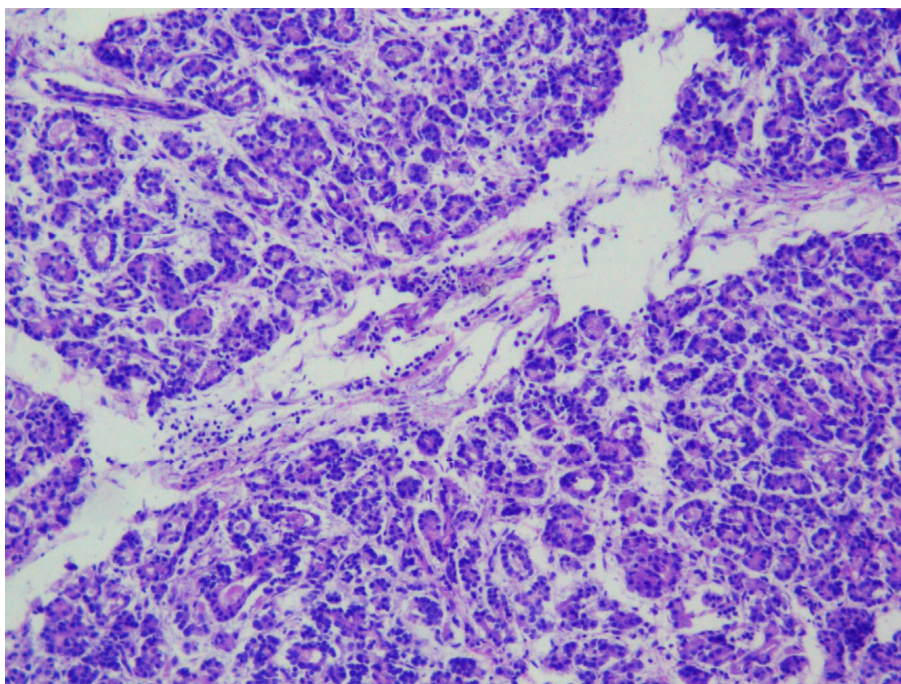


Рис. 27. Очаговые воспалительные инфильтраты в строме поджелудочной железы. Окраска: гематоксилином и эозином. x200

В паренхиме железы обнаружены атрофические и дистрофические изменения железистого эпителия. Ациноциты уменьшены в размерах, уплощены и приобретают кубическую форму. Ядра их становятся пикнотичными, цитоплазме мелкозернистая или вакуолизирована.

В паренхиме железы при хроническом панкреатите без сопутствующей тиреоидной патологии деструктивные изменения не обнаружены.

Таким образом, на основании проведенного макро- и микроскопического исследования поджелудочных желез, взятых на вскрытии у больных с хроническим панкреатитом без сопутствующей тиреоидной патологии, выявлены атрофические и дистрофические изменения паренхиматозных элементов, диффузные склеротические изменения в

междольковой и внутريدольковой строме, липоматоз и атрофия долек, очаговые воспалительные инфильтраты. Описанные изменения носят диффузный или очаговый характер и наиболее выражены в головке железы и в теле. Хвост железы поражен реже.

4.3. Патоморфологические изменения в поджелудочной железе при хроническом панкреатите по секционному материалу на фоне тиреоидной патологии

Эта группа составили 38 умерших (66,7 %), у которых помимо хронического панкреатита были обнаружены изменения в щитовидной железе, подтвержденные гистологически. В основном выявлены узловые зобы (29), реже - аденомы (4), аутоиммунный тиреоидит (3) и микрокарциномы (2). Наиболее частой секционной находкой, не диагностированной при жизни, являются узловые зобы.

В этой группе в поджелудочной железе умерших обнаружены более распространенные склеротические и атрофические изменения. Более чем в 80% отмечается обострение воспалительного процесса с присоединением к инфильтрату полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 28).

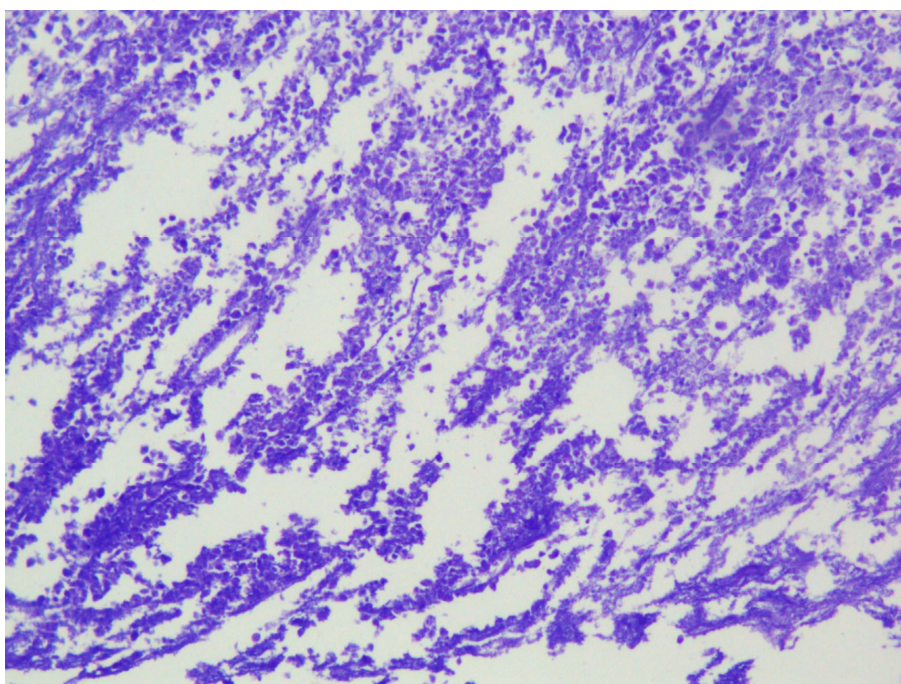


Рис. 28. Диффузная инфильтрация стромы поджелудочной железы полиморфноядерными лейкоцитами. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Воспалительная инфильтрация в большинстве наблюдений носит диффузный характер. Формируются множественные небольшие абсцессы.

В этой группе наблюдений определялись небольшие очаги жирового панкреонекроза. В этих очагах видны скопления гомогенных глыбчатых масс, тени безъядерных клеток. По периферии определяется демаркационная зона из расширенных полнокровных сосудов с лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 29).

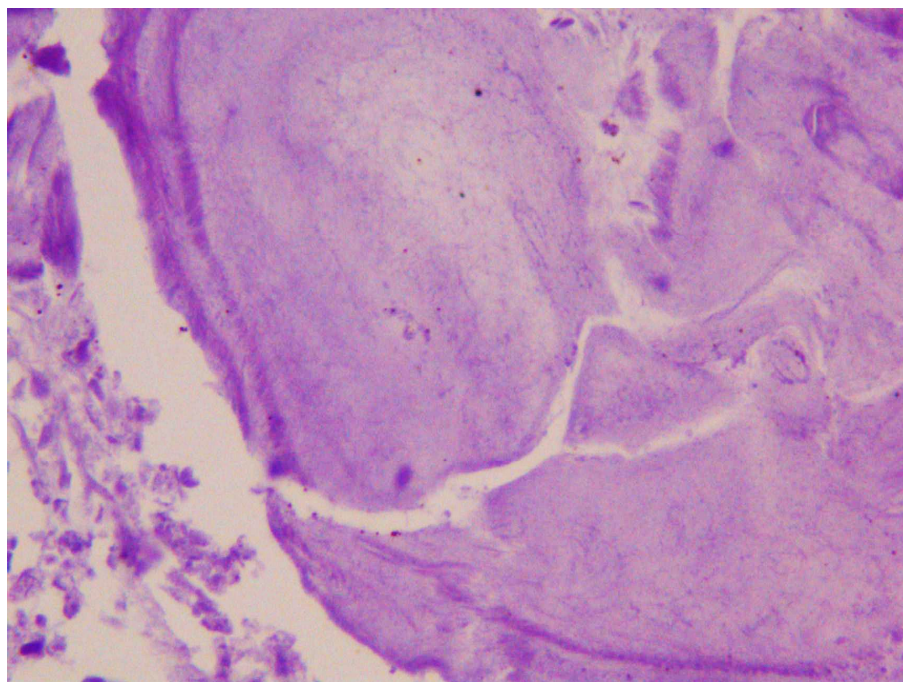


Рис. 29. Жировой панкреонекроз. Окраска: гематоксилином и эозином. x200

Таким образом, во II группе аутопсийного материала в поджелудочных железах на фоне тиреоидной патологии обнаружены более распространенные и более грубые склеротические изменения, более выраженная атрофия паренхимы железы, воспалительная инфильтрация более интенсивная, носит диффузный характер, в инфильтрате преобладают полиморфноядерные лейкоциты. На фоне тиреоидной патологии встречаются абсцессы и жировые

некрозы, что обусловлено наличием у умерших при жизни субклинического или клинически выраженного гипотиреоза и снижением защитных реакций.

ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА БЕЗ ГИПОТИРЕОЗА.

5.1. Общая характеристика группы.

В первую группу включили 46 больных (35%) с хроническим панкреатитом, у которых нарушений со стороны щитовидной железы не выявлено. Большинство больных этой группы составили мужчины – 37 человек (81%), женщины – 9 (19%). Данные представлены на диаграмме 2.

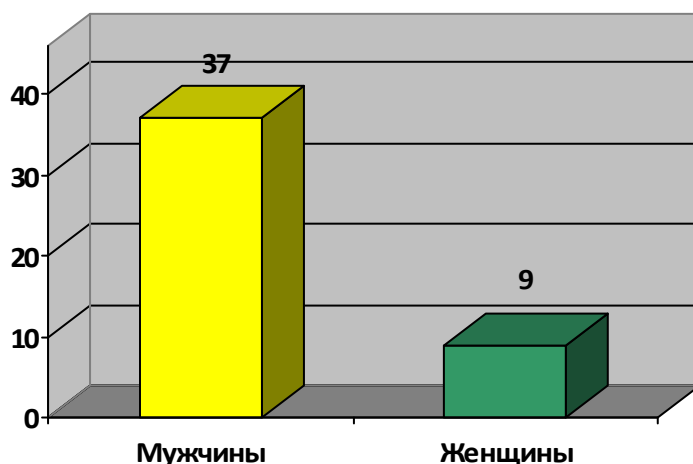


Диаграмма 2. Распределение больных по полу.

Средний возраст группы составил 44 ± 7 . Наименьший возраст составил 27 лет, наибольший 74 года.

5.2 Клинические проявления хронического панкреатита

Наиболее частым клиническим симптомом, сопровождающим хронический панкреатит, была абдоминальная боль различной интенсивности. Боль, как правило, развивалась после погрешности в диете (жирная пища, алкоголь) и носила острый характер по типу «опоясывающих» болей. Но у части пациентов боль была тянущей, жгучей с иррадиацией в оба подреберья и позвоночник. Стаж заболевания при этом был не менее года. Основной локализацией боли было левое подреберье слева от пупка у 67 %, в эпигастрии слева от срединной линии у 57%; наиболее часто проекционной

точкой была зона Губергрица у 66% и Мейо-Робсона у 61%; диспептические нарушения в виде отрыжки наблюдались у 80%, изжога у 70%, стеаторея у 28% пациентов. Следует отметить, что в зависимости от стажа заболевания и морфологических изменений в структуре поджелудочной железы наблюдалось сочетание болевого синдрома, диспептических нарушений (табл.4).

Таблица 4.

Частота основных клинических симптомов при ХП.

Клинические симптомы	Количество больных	
	Абс.	(%)
Боли в левом подреберье, слева от пупка	46	67
Боли в эпигастрии слева от срединной линии	39	57
Боли в эпигастрии справа от срединной линии	32	47
Опоясывающие боли в верхней половине живота	15	22
Боли в спине	10	15
Определение болевых точек		
Дежардена	35	52
Губергрица	45	66
Мейо-Робсона	41	61
Кача	36	53
Мале-Ги	31	45
Симптом Боткина	9	13
Симптом Кончаловского	18	26
Отрыжка	54	80
Изжога	48	70
Полифекалия	11	16
Стеаторея	19	28
Повышение активности амилазы	41	61

В исследованиях многих авторов принято выделять два варианта клинических проявлений ХП. Первый вариант: внезапное начало в виде тяжелого приступа, нередко протекающего как острый панкреатит. Этот вариант был выявлен у 30 % всех больных ХП.

Второй вариант начальных клинических проявлений, наблюдавшийся у 70 % больных, характеризовался тупыми болями и чувством дискомфорта в подложечной области и диспепсическими проявлениями в течение нескольких месяцев или лет. Эту группу составляли преимущественно больные ХБП и ХИП. Постепенное развитие фиброзных и склеротических изменений с течением времени приводит к тому, что основными клиническими проявлениями становятся признаки функциональной недостаточности ПЖ.

Со временем проявления ХП начинают уменьшаться, боли становятся менее интенсивными, наступает период ремиссии, который наблюдается у 12% пациентов. На первый план, в зависимости от степени выраженности функциональных нарушений, начинают выступать признаки внешне- и внутрисекреторной недостаточности.

В течение хронического панкреатита можно выделить этапы заболевания:

Начальный этап болезни протяженностью в среднем 1-5 лет (до 10 лет). Наиболее частое проявление – боль различной интенсивности и локализации: в верхней части правой половины живота при поражении головки поджелудочной железы, в эпигастральной области при поражении тела, в левом подреберье при поражении хвоста поджелудочной железы; боли опоясывающего характера связаны с парезом поперечно-ободочной кишки и встречаются нечасто. Диспепсический синдром если и наблюдается, то имеет явно сопутствующий характер и купируется при лечении первым.

Развернутая картина болезни выявляется чаще позднее и продолжается в основном 5-10 лет. Основные проявления: боль; признаки

внешнесекреторной недостаточности; элементы инкреторной недостаточности (гипергликемия, гипогликемия). Признаки внешнесекреторной недостаточности выходят на первое место.

Осложненный вариант течения ХП (в любом периоде). Стихание активного патологического процесса или развитие осложнений чаще возникает через 7-15 лет от начала болезни. У 2/3 больных наблюдается стихание патологического процесса за счет адаптации больного к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), у 1/3 развиваются осложнения. Изменяется интенсивность болей или их иррадиация, динамика под влиянием лечения.

5.3 Клинико-лабораторные изменения у больных с хроническим панкреатитом.

Изменения в общем анализе крови чаще всего носили характер острого воспалительного процесса в начальной стадии заболевания. В периферической крови наблюдался умеренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до $12-14 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ увеличилась до 40 мм/час. При начале инфузионной и антибактериальной терапии данные проявления нивелируются, быстрее уменьшается лейкоцитоз, тенденция к снижению СОЭ более длительная. Постепенное в течение 2-3 недель снижение СОЭ носит положительный прогностический характер. Если же она сохраняется высокой и более того возрастает, необходимо расширение диагностического поиска для выявления гнойно-воспалительных или опухолевых изменений. Наиболее выраженные проявления системной воспалительной реакции наблюдались у 30 (32,2%) пациентов. При поступлении уровень лейкоцитоза составил в среднем $14,2 \pm 2,3 \cdot 10^9/\text{л}$ с максимумом до $21 \cdot 10^9/\text{л}$. После начала антибактериальной терапии комбинацией препаратов, проходящими гематопанкреатический барьер, уровень лейкоцитоза начинал уменьшаться к 7-8 дню, достигая своей нормы при выписке (диаграмма 2).

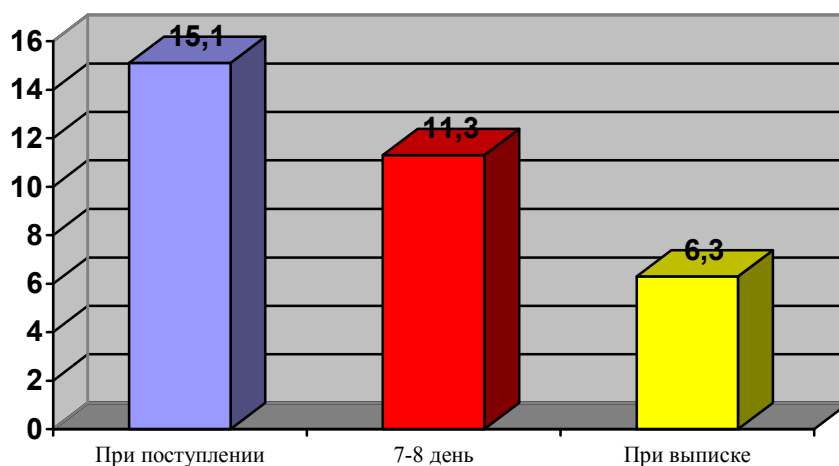


Диаграмма 2. Динамика снижения уровня лейкоцитоза у больных.

Биохимические изменения в крови у больных с ХП оказались значительно более выраженными. В данной категории пациентов снижение концентрации альбумина выявлено у 34% пациентов, вместе с тем большие изменения гамма-глобулинов у 41% пациентов и соответственно снижение А/Г коэффициента у почти 1/3 пациентов. Увеличивалось число больных, у которых возрастают цифры АСТ, АЛТ, не менее чем в 2 раза возросла активность ГГТП и ЩФ, что, по-видимому, связано с явлениями внутрипеченочного токсического холестаза.

Частота выявленных изменений биохимических показателей у больных с хроническим панкреатитом: гипоальбуминемия, повышение гамма-глобулинов, снижение А/Г коэффициента, снижение бета-глобулинов, альфа-глобулинов, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, холестерина. У каждого 3-го пациента отмечается гипоальбуминемия ($49 \pm 3,5\%$), у половины больных повышены гамма-глобулины, снижен А/Г коэффициент (45,1%). У значительного числа пациентов (52%) повышены альфа2-глобулин и бета-глобулины. О появлении холестаза в печени и разрушении гепатоцитов свидетельствует повышение ЩФ ($136 \pm 0,36$ ЕД), ГГПТ ($272,3 \pm 16,77$ Е/л), АСТ и АЛТ. Повышение активности индикаторных ферментов, как и концентрации билирубина, произошло у всех больных. Таким образом, анализ проведенных исследований функционального состояния печени у больных с хроническим

панкреатитом выявил значительные их изменения. Полученные данные говорят о диффузном поражении всех элементов печеночной паренхимы, глубоких функциональных изменениях в печени (таблица 5).

Таблица 5

Количественная характеристика биохимических показателей функционального состояния печени у больных с ХП

Показатели	Норма	Хронический панкреатит
<i>Альбумины, %</i>	56,5 - 66,8 %	52,6±3,7
А/Г коэффициент	1,3-1,5	1,1±0,07
Протромбин, %	98-100	88,2±6,35
Холестерин, ммоль/л	3,9 - 5,2 ммоль/л	5,4±0,38
β-липопротеиды, Ед	До 55 Ед	58,2±4,19
АСТ Ед	31-35 Ед	92±2,6
АЛТ Ед	34-45 Ед	86±2,8
ГГТП, Е/л	40-55 Е/л	272,3±16,77
ЩФ, Ед	20-120 Е/л	136±0,36
Билирубин, мкмоль/л	5-21 мкмоль/л	23,4±1,1

5.4 Ультразвуковая картина при хроническом панкреатите

Все больные, поступающие в отделение, были подвергнуты ультразвуковому сканированию органов билигепатопанкреатодуоденальной зоны. Необходимо отметить, что размеры железы варьировали в зависимости от стадии и фазы заболевания. Так, во время первой фазы, когда наблюдаются явления воспаления паренхимы, размеры как правило увеличиваются, в период прогрессирования фиброза – происходит их уменьшение. В большинстве случаев данные изменения носили равномерный характер. Но у 10% пациентов наблюдалось локальное увеличение головки железы до 5,8 см (таблица 6)

Таблица 6

Средние размеры поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом.

Передне-задний размер поджелудочной железы(мм), n = 93		
Головка	Тело	Хвост
28,6±2,6	19,4±1,9	18,3±1,7

Немаловажным критерием, свидетельствующим о давности процесса, является контурность ПЖ. При стаже заболевания до 5 лет контуры как правило четкие, ровные, прослеживаются на протяжении, железа имеет обычную форму. Чем больше времени проходит от момента начала заболевания, тем более выраженные изменения происходят в капсуле и контур может быть неровным, выпуклым за счет втяжений, вызванных альтеративно-воспалительным процессом.

Структуры ПЖ отличались разнородностью акустической картины. Определялось чередование участков сниженной, нормальной и повышенной эхоплотности. Чем более длительное течение ХП, тем больше появляется участков с усиленной эхоплотностью. Кальцификация ПЖ косвенно свидетельствует о тяжести и длительности ХП. Кальцифицирующий панкреатит встречается в двух формах кальциноза паренхимы и вирсунголитиаза. Кальцинаты в паренхиме выглядят как яркие гиперэхогенные вкрапления, при размерах более 1 мм они дают тонкую акустическую тень (рисунок 30).

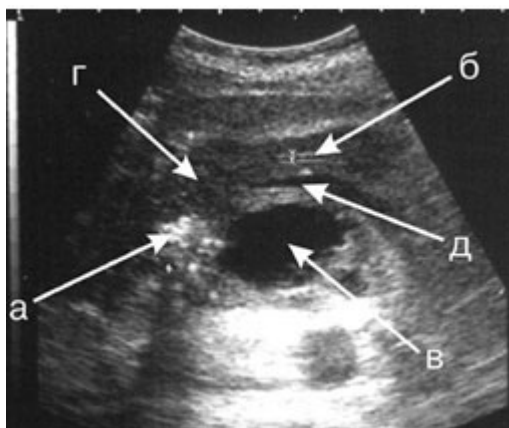


Рисунок 30. Эхограмма хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы: а) кальцинаты в головке ПЖ; б) нерасширенный Вирсунгов проток; в) псевдокиста ПЖ; г) увеличенная головка ПЖ; д) селезеночная вена.

Дилатация Вирсунгова протока определяется нечасто и обычно сочетается с конкрементами в протоке. Кальцифицирующие формы ХП встретились у 12 % больных.

В норме нерасширенный панкреатический проток визуализируется достаточно легко. При наличии внутрипротоковой гипертензии, сопровождающейся увеличением диаметра панкреатического протока, необходимо проведение дополнительных обследований, таких как РХПГ и КТ, для установления причины обструкции.

Наиболее частым очаговым образованием, осложняющим течение ХП, является панкреатическая псевдокиста (ППК). Основным эхографическим признаком ее является наличие эхонегативного образования с четким контуром и эхопозитивной стенкой. Размеры ППК у 25% пациентов варьировали от 4 до 14 см. Признаком нагноения ППК являются нестабильные участки в очаге, слабо отражающие УЗ-сигнал, выявленные у 2%. Время выполнения и объем хирургического вмешательства зависит от сформированности ППК (т.е. толщины ее стенки), оценка которой обязательна. В любом случае при выявлении кистозных образований, а особенно внеорганных, на наш взгляд, целесообразно выполнение КТ для

оценки распространенности и пункции под контролем УЗИ для морфологической верификации.

Как и другие отечественные и зарубежные авторы мы в отдельную клиничко-морфологическую форму выделяем ХП с преимущественным поражением головки. В отечественной литературе это состояние известно как "головчатый", "индуративный", "псевдотуморозный", "гиперпластический" панкреатит, в иностранной литературе используются термины "cephalic pancreatitis" и "inflammatory mass in the head of pancreas". При УЗИ, кроме увеличения головки более 4 см, отмечаются ее неровные контуры и неоднородная структура из-за включения кальция или наличия псевдокист. Кисты могут располагаться вне паренхимы ПЖ. Среди 7 пациентов с преимущественным поражением головки ПЖ панкреатическая гипертензия с расширением протока зарегистрирована в 2, а билиарная гипертензия с дилатацией холедоха в 3 наблюдениях. У 2 пациентов имелось одновременное расширение и панкреатического, и общего желчного протоков. Хронический воспалительный процесс в ПЖ и парапанкреатической клетчатке может приводить к сдавлению, тромбозу воротной вены или её притоков. Нарушение проходимости вен возможно из-за перивенозного лимфаденита и лимфангита, сопутствующих ХП. У некоторых пациентов вторичная внепеченочная портальная гипертензия (ВВПГ) при ХП становится доминирующей патологией, которая определяет хирургическую тактику. При визуализации сосудистых структур гепатопанкреатодуоденальной зоны оценивали длину, форму, размер просвета, анатомическое расположение и индивидуальные особенности соотношения различных сосудов по отношению друг к другу. С высокой степенью достоверности при УЗИ можно выявить тромбоз участка спленопортального русла, а также степень сдавления его измененной ПЖ. Тромбоз в воротной вене диагностирован у 2 лиц (при этом ее диаметр был увеличен свыше 12 мм), а окклюзия или стеноз селезеночной вены — у 7. Во всех 9 случаях выявлена спленомегалия.

5.5. Осложнения хронического панкреатита и результаты лечения.

У больных с хроническим панкреатитом отмечается высокая частота осложнений. В нашем материале осложнения развились у 60 % больных. По своему происхождению осложнения были различные: ранние и поздние. Ранние осложнения: кисты, псевдокисты, экссудативный плеврит, тромбоз селезеночной артерии, асцит. К поздним осложнениям относятся: кальциноз, сахарный диабет, псевдотуморозный панкреатит (таблица 7).

Таблица 7

Характер осложнений у больных с хроническим панкреатитом без гипотиреоза.

Характер осложнений		Количество больных		
		Абс.	%	Всего
Ранние	Псевдокисты	10	48	10
	Тромбоз селезеночной вены	7	34	7
	Экссудативный плеврит	2	9	2
	Асцит	2	9	2
Поздние	Сахарный диабет	3	42	3
	Кальциноз	2	29	2
	Псевдотуморозный панкреатит	2	29	2

Примечание: величины рассчитаны относительно 70 % (100%) с развитием осложнений ХП.

Псевдокисты образуются на месте очагов некроза, которые возникают при обострении хронического панкреатита. Это наиболее частые осложнение ХП, в нашем материале составил 48 % среди всех осложнений.

Характерным поздним осложнением ХП являются нарушения эндокринной функции поджелудочной железы. Эндокринные нарушения начинаются с развития толерантности к глюкозе, а затем развивается

сахарный диабет. В отдельных случаях у больных развиваются несколько осложнений.

Возникновение осложнений влияет на течение болезни, а также на характер и тяжесть клинических проявлений. Развитие осложнений требует коррекции тактики лечения.

В период рецидива проводили стандартную инфузионную и антибактериальную терапию, которая способствовала нивелированию клинических проявлений, уменьшению лейкоцитоза с тенденцией к снижению СОЭ. После начала антибактериальной терапии комбинацией препаратов, проходящими гематопанкреатический барьер, уровень лейкоцитов начал уменьшаться к 7-8 дню и полностью нормализовался к моменту выписки.

Через 3 недели СОЭ значительно снижалась. Однако у 33,4 % пациентов СОЭ оставалась высокой и даже возрастала, что было связано с гнойно-воспалительными осложнениями.

Часть больных - 15 (34%) - подвергались оперативному вмешательству. Среди них преобладали лица мужского пола. Основными причинами оперативного вмешательства были кисты разной локализации, хронический псевдотуморозный панкреатит, осложненный свищ хвоста поджелудочной железы, стойкий болевой синдром.

У 2 (13%) пациентов была проведена денервация поджелудочной железы в связи со стойким болевым синдромом. У этих больных выявлена абсолютная резистентность к консервативной терапии. В настоящее время денервация считается неэффективным способом оперативного вмешательства и является лишь симптоматическим лечением.

У 7 (4,7%) пациентов были проведены различные варианты цистоэнтероанастомозов в связи с наличием кисты в поджелудочной железе. Выполнены цистоэнтероанастомозы между стенкой кисты и подготовленной по РУ петлей тонкой кишки, наложен анастомоз по Шалилову, наружное дренирование кисты.

Радикальные операции на поджелудочной железе при хроническом панкреатите проводятся значительно реже, чем при опухолях, т.к. они считаются весьма сложными и затратными.

Операция ПДР была выполнена 6 больным (40%), которая позволяет провести частичную резекцию головки поджелудочной железы, не затрагивая другие неизменные отделы. ПДР приводит к инвалидизации пациента, необходима длительная и затратная послеоперационная реабилитация. Однако, несмотря на это, большинство хирургов выполняют оперативные вмешательства на головке поджелудочной железы, т.к. именно в головке запускаются механизмы дегенеративно-воспалительных процессов.

Таким образом, анализ результатов, представленных в III главе, показал неэффективность консервативного лечения больных хроническим панкреатитом. На фоне проводимой инфузионной и антибактериальной терапии у части больных возникали осложнения, и они были подвергнуты оперативному вмешательству. Более 60 % этих больных составили мужчины трудоспособного возраста.

Анализ результатов оперативного вмешательства показал, что стойкая ремиссия наступила у 79 % пациентов. У 18 % пациентов через 1 год наступил рецидив болезни. У 3 % пациентов наступил летальный исход. Основная причина смерти этих пациентов сепсис, кровотечение из аррозированных ветвей верхней брыжеечной артерии.

ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

6.1. Общая характеристика группы.

Во II группу включены 42 больных (31,6%) с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза. Большинство больных этой группы составили женщины – 7 (19,7%), мужчины – 35 (80,3%). Данные представлены на диаграмме.

Средний возраст больных составил 44 ± 6 . Наименьший возраст составил 25 лет, наибольший – 67.

В группе больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза выявлены патологические процессы в щитовидной железе: эндемический зоб, врожденная гипоплазия щитовидной железы, состояние после лечение радиоактивным йодом, аутоиммунный тиреоидит, дисгормоногенез, состояние после оперативных вмешательств на щитовидной железе. Оперативные вмешательства на щитовидной железе проводятся при наличии узловых зобов, доброкачественных опухолей (аденом), злокачественных опухолей (карцином). У больных этой группы проведены следующие виды оперативных вмешательств на щитовидной железе: тиреоидэктомия - 19 (46%) человек, субтотальная резекция щитовидной железы – 21 (50%) человек, экстрафасциальная тиреоидэктомия – 2 (4%) человека.

После оперативного вмешательства послеоперационный гипотиреоз развился в среднем через 3-6 месяцев. Раньше всего признаки гипотиреоза появились после тиреоидэктомии через 3 месяца, после субтотальной резекции щитовидной железы в среднем через 6 месяцев.

У больных с гипотиреозом хронический панкреатит развился в разные сроки. Минимальный срок, через который появились признаки панкреатита составил 4 месяца, максимальный срок составил 6 лет. У оперированных больных сроки возникновения хронического панкреатита тесно связаны с объемом оперативного вмешательства.

Раньше всего признаки хронического панкреатита появлялись после перенесенной экстрафасциальной тиреоидэктомии – в среднем через 0,75 лет (9 месяцев), после субтотальной резекции щитовидной железы через 1,5 года, в более поздние сроки хронический панкреатит проявлялся после тиреоидэктомии – через 4 года (Диаграмма 3).

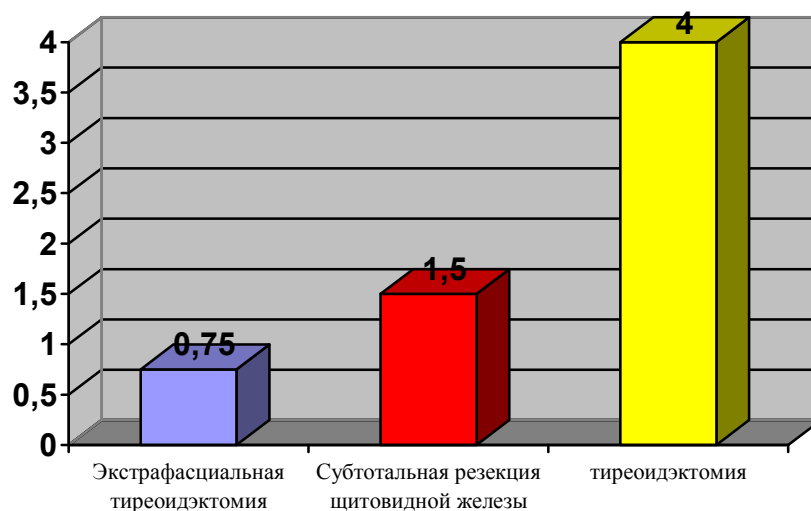


Диаграмма 3.

Сроки развития ХП после оперативного лечения на щитовидной железе

Под тиреоидэктомией подразумевает удаление всей щитовидной железы. Технически это может быть выполнено экстра- и субфасциально. Выполнение первого типа вмешательства более опасно в связи с риском повреждения паращитовидных желез и возвратных гортанных нервов, однако, обеспечивает необходимую онкологическую радикальность и возможность проведения радиоiodной диагностики и лечения при высокодифференцированных карциномах. Напротив, при лечении доброкачественного многоузлового или рецидивного зоба нет необходимости тщательного удаления всей ткани щитовидной железы. В таких ситуациях обычно стремятся оставить макроскопически неизмененную ткань, если таковая имеется, а при необходимости тиреоидэктомии она выполняется субфасциально, как и при лечении хронических тиреоидитов. С точки зрения объема оставляемой ткани и последующей функции

тиреоидэктомия остается операцией, при которой удаляется вся щитовидная железа. В практической деятельности используется еще термин “Окончательная тиреоидэктомия”, отражающий повторное вмешательство, необходимое после нерадикальных операций при раке щитовидной железы.

По объему вмешательства субтотальная резекция щитовидной железы подразумевает формирование культи с общим объемом около 10 г (обычно две культи по 5г). Большинство субтотальных резекций производятся при диффузном тиреотоксическом зобе, но возможны и другие варианты. Так, например, наличие злокачественной опухоли или многоузловое поражение могут послужить основанием к выполнению тиреоидэктомии при тиреотоксикозе, а иногда субтотальный объем резекции необходим при эутиреоидных формах зоба.

Непосредственной причиной развития хронического панкреатита у больных во 2 группе разнообразные: у 30 человек (72%) хронический панкреатит развился на фоне послеперационного гипотиреоза, у 8 больных (19%) на фоне аутоиммунного тиреоидита Хасимото, у 2 больных (5%) на фоне гипоплазии щитовидной железы, у 2 (5%) больных после терапии йодом-131. Данные наглядно показаны на диаграмме 4.

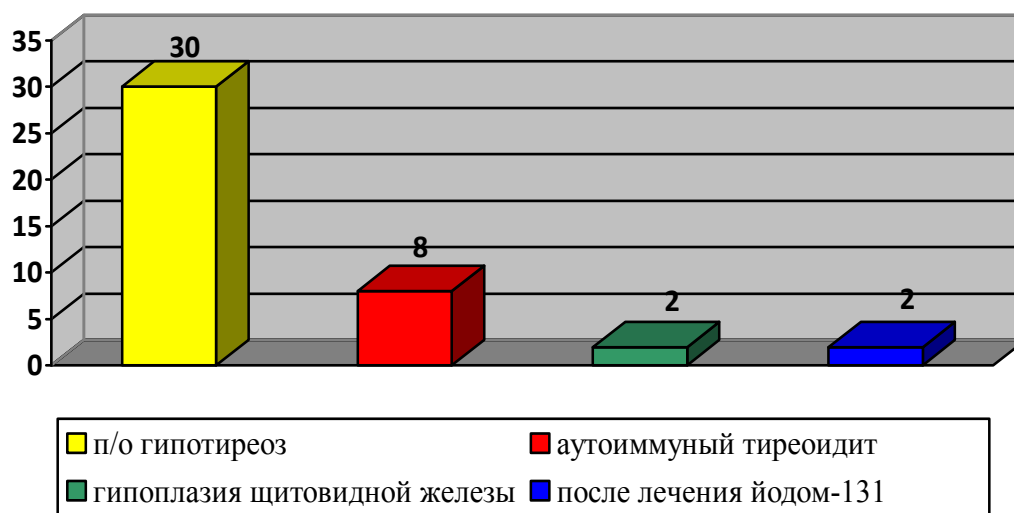


Диаграмма 4.

Причины развития хронического панкреатита на фоне гипотиреоза во II группе больных

6.2 Особенности клинического течения хронического панкреатита на фоне гипотиреоза

В группе больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза также наиболее частым клиническим симптомом является абдоминальная боль различной интенсивности. Однако, в отличие от основной группы, большая часть пациентов не может однозначно связать появление боли с погрешностью в диете. Интенсивность болевого синдрома также ниже. Основной локализацией боли является эпигастральная область в проекции поджелудочной железы – у 62% и левое подреберье – у 67 %. Наиболее часто проекционной точкой боли является зона Губергрица – у 72% и в гораздо меньшей степени точка Мейо-Робсона - у 51%. Практически у всех больных имеются диспепсические нарушения как до приступа, так и во время приступа (отрыжка, изжога, чувство вздутия живота) (таблица 7).

Таблица 7.

Частота основных клинических симптомов при ХП с фоновым гипотиреозом

Клинические симптомы	Количество больных	
	Абс.	(%)
Боли в левом подреберье, слева от пупка	46	67
Боли в проекции поджелудочной железы	42	62
Опоясывающие боли в верхней половине живота	10	15
Боли в спине	10	15
Определение болевых точек		
Дежардена	35	52
Губергрица	49	72
Мейо-Робсона	35	51
Кача	36	53
Мале-Ги	31	45

Симптом Боткина	9	13
Симптом Кончаловского	18	26
Отрыжка	54	80
Изжога	48	70
Полифекалия	11	16
Стеаторея	19	28
Повышение активности амилазы	35	51

Первый вариант хронического панкреатита в виде тяжелого приступа, протекающего как острый панкреатит, был выявлен у 20 % больных. У всех остальных пациентов наблюдался второй вариант хронического панкреатита, с преобладанием диспепсических расстройств и чувством дискомфорта в эпигастральной области. У пожилых больных с большим стажем заболевания на первый план начинают выходить признаки функциональной недостаточности поджелудочной железы, проявляющиеся в виде нарушения внешне- и внутрисекреторной функции. Течение заболевания в принципе сходно с таковым в контрольной группе, хотя имеет некоторые отличия. Количество острых приступов гораздо больше у больных с фоновым гипотиреозом, диспепсические явления появляются гораздо раньше и на фоне лечения купируются медленнее. В течение заболевания трудно выделить определенные этапы, течение заболевания достаточно ровное, с высоким процентом гнойно-некротических осложнений, проявления функциональной недостаточности развиваются раньше и более выраженные.

Таблица 8.

Количественная характеристика биохимических показателей функционального состояния печени у больных с ХП на фоне гипотиреоза.

Показатели	Норма	Хронический панкреатит на фоне гипотиреоза
<i>Альбумины, %</i>	56,5 - 66,8 %	55,6±3,7
А/Г коэффициент	1,3-1,5	1,1±0,07
Протромбин, %	98-100	88,2±6,35
Холестерин, ммоль/л	3,9 - 5,2 ммоль/л	5,8±0,38
β-липопротеиды, Ед	До 55 Ед	62,2±4,19
АСТ Ед	31-35 Ед	92±2,6
АЛТ Ед	34-45 Ед	86±2,8
ГГТП, Е/л	40-55 Е/л	272,3±16,77
ЩФ, Ед	20-120 Е/л	136±0,36
Билирубин, мкмоль/л	5-21 мкмоль/л	25,4±1,1

6.3. Осложнения и результаты лечения хронического панкреатита на фоне гипотиреоза.

У больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза отмечается очень высокая частота развития осложнений. В данной группе осложнения развились у 38 (96%) больных. Из них ранние осложнения возникли у 32 больных, поздние у 6 больных. По своему характеру осложнения были такие же, как и в первой группе, но развились они раньше, протекали более тяжело (Таблица 9).

Таблица 9.

Характер осложнений у больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза

Характер осложнений		Количество больных		
		Абс.	%	Всего
Ранние	Псевдокисты	16	50	16
	Тромбоз селезеночной вены	6	19	6
	Эксудативный плеврит	6	19	6
	Асцит	4	12	4
Поздние	Сахарный диабет	2	33	2
	Кальциноз	1	17	1
	Псевдотуморозный панкреатит	3	50	3

Сравнительный анализ осложнений ХП без гипотиреоза (1-я группа больных) с ХП на фоне гипотиреоза (2-я группа больных) показал, что при гипотиреозе частота осложнений выше 96 %. Среди них преобладают ранние осложнения (80%). Наиболее часто встречаются псевдокисты (50%), второе место занимают воспалительные осложнения (эксудативный плеврит и асцит – 6% и 4%). Тромбоз селезеночной артерии встречается реже, чем в I группе.

В этой группе больных рецидивы встречались значительно чаще, чем в I группе. Проводилась стандартная инфузионная и антибактериальная терапия. Положительная динамика наступала медленно, уровень лейкоцитов начинал уменьшаться к 14-15 дню, СОЭ снижалась через 4-5 недель. У 74 % пациентов СОЭ оставалась высокой и даже возрастала. У этих пациентов были диагностированы гнойно-воспалительные осложнения. Значительная часть больных этой группы (68 %) подверглись оперативному вмешательству. Среди этой группы больных преобладали женщины.

Основная часть осложнений была представлена гнойными осложнениями, образованием кист, свищей и др.

В этой группе больных проводились операции, описанные в главе 3.5. Летальность пациентов этой группы составила 17 %. Причиной смерти явился сепсис, кровотечение.

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом течение болезни более длительное, рецидивы частые и продолжительные. На фоне проводимой консервативной терапии 68 % больных подвергались оперативному лечению. Летальность выше почти в 5 раз.

6.4. Характеристика хронического панкреатита на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов.

В III группу включены 44 больных (33,4%) с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза, которым наряду с заместительной гормональной терапией проведено лечение антиоксидантами (мексидол) по стандартной методике. Из них мужчины составили 35 человек (80%), женщины 9 человек (20%). Средний возраст группы $41 \pm 7,4$. Наименьший возраст составил 25 лет, наибольший 71 год.

В этой группе больных диагностированы патологические процессы в щитовидной железе. Эндемический зоб выявлен у 38 больных (86%), аутоиммунный тиреоидит - у 3 больных (7%), врожденная гипоплазия щитовидной железы - у 1 больной (2,4%), аденома - у 2 больных (4,6%). Оперативное вмешательство на щитовидной железе проведено 33 больным (75%), в основном, по поводу эндемического зоба: моноузлового или полинодозного коллоидного зоба. Двум больным (4,6%) проведена резекция щитовидной железы (гемиструмэктомия) по поводу аденомы. Все больные состоят на диспансерном учете у эндокринолога. У всех больных данной группы выявлен гипотиреоз. Они получают заместительную гормональную терапию. Гипотиреоз развился у этих больных в разные сроки, в среднем от 3-4 до 6-9 месяцев. Сроки развития гипотиреоза зависят от объема оперативного вмешательства на щитовидной железе. Наиболее быстро (через

3 месяца) наступил гипотиреоз после тотальной тиреоидэктомии. Несмотря на заместительную гормональную терапию, у этой группы больных сохраняется субклинический гипотиреоз.

В этой группе больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза и с применением мексидола клинические признаки были менее выражены. Интенсивность абдоминального болевого синдрома менее выражена. Диспептические нарушения непостоянные (Таблица 10).

Таблица 10

Частота основных клинических симптомов при ХП с фоновым гипотиреозом

Клинические симптомы	Количество больных	
	Абс.	(%)
Боли в левом подреберье, слева от пупка	44	100
Боли в проекции поджелудочной железы	32	73
Опоясывающие боли в верхней половине живота	8	18
Боли в спине	5	11
Определение болевых точек		
Дежардена	31	70
Губергрица	39	89
Мейо-Робсона	28	64
Кача	29	66
Мале-Ги	21	48
Симптом Боткина	6	14
Симптом Кончаловского	18	41
Отрыжка	13	29
Изжога	36	82
Полифекалия	7	16
Стеаторея	15	34
Повышение активности амилазы	27	61

При применении мексидола клинические проявления панкреатита постепенно уменьшаются, значительно снижается интенсивность болей. У 75% больных наступает ремиссия. Признаки внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности появляются значительно позже и менее выражены (Таблица 11).

Таблица 11.

Количественная характеристика биохимических показателей функционального состояния печени у больных с ХП на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов.

Показатели	Норма	Хронический панкреатит на фоне гипотиреоза с применением антиоксидантов
<i>Альбумины, %</i>	56,5 - 66,8 %	56,9±3,7
А/Г коэффициент	1,3-1,5	1,1±0,07
Протромбин, %	98-100	88,2±6,35
Холестерин, ммоль/л	3,9 - 5,2 ммоль/л	5,3±0,38
β-липопротеиды, Ед	До 55 Ед	56,2±4,19
АСТ ЕД	31-35 ЕД	92±2,6
АЛТ ЕД	34-45 ЕД	86±2,8
ГГТП, Е/л	40-55 Е/л	272,3±16,77
ЩФ, Ед	20-120 Е/л	136±0,36
Билирубин, мкмоль/л	5-21 мкмоль/л	22,4±1,1

Таким образом, у больных с хроническим панкреатитом на фоне гипотиреоза применение мексидола в комплексной терапии значительно уменьшило количество рецидивов, количество гнойно-воспалительных осложнений, снизило летальность до 1 %. Оперативные вмешательства в

этой группе больных проводились значительно реже. Биохимические показатели крови, количество лейкоцитов и СОЭ нормализовались в течение 10-14 дней, значительно уменьшился болевой синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проведенный анализ убедительно доказывает развитие клинических проявлений хронического панкреатита на фоне гипотиреоза у 66,7%, в то же время у 33,3% подобных проявлений не наблюдалось. Достоверно ($p < 0,001$) женщины более подвержены развитию хронического панкреатита на фоне гипотиреоза, при этом основная масса больных – это лица трудоспособного возраста, что свидетельствует о социальной значимости этого заболевания.

Удаление щитовидной железы оперативным путем способствует развитию хронического панкреатита на фоне гипотиреоза у 44% пациентов. При этом выраженность клинических проявлений напрямую коррелирует с объемом проведенного оперативного вмешательства, в среднем на фоне гипотиреоза ХП возникает спустя 3-4 года.

Для клиники хронического панкреатита, развившегося на фоне гипотиреоза, характерны абдоминальная боль различной интенсивности, диспептические расстройства, наблюдающиеся в 63-75% случаев.

Лабораторные показатели характеризуют нарушения со стороны щитовидной железы, проявляющиеся в изменении концентрации Т3, Т4 и ТТГ. Снижается концентрации альбумина у 34% пациентов, не менее чем в 2 раза возрастает активность ГГТП и ЩФ.

Ультразвуковая картина отражает развитие хронических воспалительных процессов в поджелудочной железе.

Таким образом, проведенный анализ убедительно свидетельствует о развитии хронического панкреатита у пациентов на фоне гипотиреоза, при этом степень выраженности клинических проявлений напрямую коррелирует с объемом удаленной щитовидной железы.

Результаты проведенного экспериментального исследования показали, что у лабораторных животных возможно воспроизведение гипотиреоза путем тотальной тиреоидэктомии (послеоперационный гипотиреоз). Первые признаки гипотиреоза у подопытных животных появляются на 14-е сутки. В эти сроки в строме поджелудочной железы преимущественно по периферии

сосудов определяются небольшие участки отека. Отмечается набухание основного вещества соединительной ткани с начальными признаками поверхностной дезорганизации. При гистохимическом исследовании признаки метахромазии не наблюдаются. Коллагеновые волокна в участках отека набухшие, слегка разволокнены с расслоением пучков. Наряду с отеком в веноулярном отделе микроциркуляторного русла определяются сосудистые нарушения (небольшое венозное полнокровие, стазы). Железистые дольки и островки Лангерганса не поражены. Описанные изменения носят неспецифический характер.

Развернутая картина гипотиреоза развивается на 21-е сутки после операции тиреоидэктомии и характеризуется усилением отека в перивеноулярных пространствах и распространением его на прилежащие участки стромы. В среднем отек охватывает около 1/3 стромы в гистологических срезах. Вследствие отека коллагеновые волокна набухают, расслаиваются и разволокняются. В основном веществе соединительной ткани обнаружены признаки поверхностной дезорганизации с небольшими накоплениями гликозамингликанов и появлением слабо выраженной метахромазии. В системе микроциркуляторного русла усиливаются сосудистые нарушения: полнокровие капилляров, венул и мелких вен, стазы, сладжирование эритроцитов, плазматическое пропитывание стенок сосудов.

В эти сроки выявлены первые признаки поражения паренхимы железы. В отдельных экзокриноцитах обнаружены признаки гидropической дистрофии. Аналогичные изменения выявлены в эпителии межацинарных, междольковых и крупных протоков железы. В островках Лангерганса появляются начальные признаки отека. Изменения в паренхиме железы носят очаговый характер.

Через 28 суток от начала эксперимента отек распространяется почти на половину стромы железы, становится более интенсивным. Происходит глубокая дезорганизация основного вещества соединительной ткани, выражен феномен метахромазии. Коллагеновые волокна набухшие,

гомогенные, склеены между собой. Между пучками коллагеновых волокон появляются щели, где содержатся слизеподобные отечные массы. Сосудистые нарушения сохраняются. Эндотелиальные клетки набухшие, местами десквамированы.

В паренхиме поджелудочной железы нарастают признаки гидропической и баллонной дистрофии экзокриноцитов. Поражается эпителий протоков, под эпителием накапливается отечная жидкость. Базальная мембрана разрыхлена с наличием подэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации. В эти сроки морфологические изменения в поджелудочной железе выявлены как в паренхиме, так и в строме поджелудочной железы. В патологический процесс вовлечены около половины стромы железы, экзокриноциты и эпителий протоков, сохраняются сосудистые изменения.

На 45-е сутки от начала эксперимента поражены около 2/3 паренхимы железы. Отек носит диффузный характер. Коллагеновые волокна пропитаны слизеподобной отечной жидкостью, фрагментированы. Между коллагеновыми волокнами появляются многочисленные щели. В эти сроки впервые обнаружены очаги размягчения и ослизнения стромы. При гистохимическом исследовании резко положительная ШИК-реакция. Сосудистые нарушения носят распространенный характер. В паренхиме железы развиваются дистрофические изменения экзокриноцитов, атрофия их вследствие сдавления отечной жидкостью, некроз и десквамация. Эпителий протоков с выраженными дистрофическими изменениями, местами отслоен отечной жидкостью. Эпителиоциты атрофированы, деформированы, частично слущены. Островки Лангерганса отечные, клетки островков сдавлены и атрофированы.

К концу эксперимента на 60-е сутки после тиреоидэктомии наблюдается тотальное поражение поджелудочной железы. В строме выраженный диффузный отек с накоплением слизеподобных масс и замещением ими коллагеновых волокон. Клеточные элементы стромы атрофированы,

деформированы и приобретают звездчатую форму. Экзокриноциты атрофированы, деформированы с тяжелыми дистрофическими изменениями. Часть экзокриноцитов подвергаются некрозу. Дистрофически-деструктивные изменения носят диффузный характер. Аналогичные изменения наблюдаются в эпителии протоков. Протоки расширены, отмечается застой секрета.

Таким образом, при экспериментальном гипотиреозе, вызванном путем операции тиреоидэктомии, в поджелудочной железе развиваются изменения характерные для миксидематозной дистрофии: вакуольная белковая дистрофия экзокриноцитов, эпителия протоков, атрофия, деформация их, некроз и десквамация, выраженные сосудистые нарушения, подэпителиальный отек и лимфоцитарная инфильтрация, распространенный слизеподобный отек, очаги дезорганизации и ослизнения стромы, накопление гликозамингликанов с выраженным феноменом метахромазии. Тяжесть описанных морфологических изменений нарастает по мере удлинения эксперимента и к 60-му дню носит распространенный характер. Повреждение паренхиматозных элементов и мексидематозный отек стромы приводят к нарушению метаболизма клеток и тканей, замедлению окислительно-восстановительных процессов с последующим развитием гипоксии. В условиях гипоксии замедляется рост и дифференцировка клеток, снижается интенсивность репаративных процессов. Обобщая совокупность морфометрических изменений в поджелудочной железе лабораторных животных при экспериментальном гипотиреозе, можно говорить о развитии гипотиреоидной панкреатопатии. Во всех наблюдениях обращает на себя внимание тот факт, что в паренхиматозных элементах, островках Лангерганса и строме слабо выражены репаративные процессы.

При использовании антиоксиданта токоферола во II экспериментальной группе крыс в поджелудочной железе развивались изменения, характерные для гипотиреоза. Однако, по сравнению с I экспериментальной группой (без применения антиоксиданта) эти изменения развились позже (на 21-е сутки).

Отек стромы носил очаговый характер и был менее интенсивным. Развернутая картина гипотиреоза на фоне токоферола развилась позже (28-е сутки) по сравнению с I экспериментальной группой. Характер патогистологических изменений аналогичный: дистрофические, атрофические процессы в паренхиматозных элементах, слизистый отек стромы. Отличием является значительное снижение степени деструкции паренхимы железы, интенсивности отека. Более позднее возникновение патоморфологических изменений, меньшая интенсивность их проявлений и отсутствие деструктивных изменений подтверждает протекторное действие антиоксиданта токоферола, который оказывает стабилизирующее влияние на биологические мембраны, блокирует перекисное окисление липидов.

При использовании антиоксиданта мексидола (III-я экспериментальная группа) признаки гипотиреоза возникают значительно позже (на 21-е сутки) по сравнению с I экспериментальной группой (14-е сутки). В строме поджелудочной железы впервые выявляются очаги перивенулярного отека. В участках отека наблюдается набухание основного вещества, но без признаков деструкции. В этой экспериментальной группе на фоне применения мексидола в паренхиме поджелудочной железы патогистологические изменения не обнаружены. Развернутая картина гипотиреоза развивается на 45-е сутки после операции тиреоидэктомии. В ацинусах определяется межэпителиальный отек, сдавление и атрофия ациноцитов. Местами скопление под базальной мембраной отечной слизеподобной жидкости. Однако, описанные изменения носят очаговый характер. Кроме того, по сравнению с I экспериментальной группой в эти сроки на фоне применения мексидола деструктивные изменения в ацинусах отсутствуют, сохраняется целостность выстилки ацинуса. В строме железы определяется слизистый отек, но по сравнению с I экспериментальной группой интенсивность и распространенность отека значительно меньше. На 60-е сутки после тотальной тиреоидэктомии в паренхиме и строме железы сохраняются

признаки микседематозного отека. Но в целом в паренхиме железы деструктивные изменения не обнаружены.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что при длительном применении мексидола у тиреоидэктомизированных животных признаки гипотиреоза возникают значительно позже на 28-е сутки. Развернутая картина гипотиреоза наблюдается значительно позднее на 45-е сутки. Характер морфологических изменений стереотипный: дистрофические и атрофические изменения экзокриноцитов и эпителия протоков, слизистый отек межклеточного вещества. Однако, при введении мексидола интенсивность и распространенность патологических изменений менее выражены. Обращает на себя внимание тот факт, что тяжелые деструктивные процессы не развиваются. При введении мексидола улучшается регенерация клеток.

Результаты патогистологического исследования экспериментального материала свидетельствуют о возможности уменьшения степени деструкции паренхиматозных элементов, снижения интенсивности воспалительной реакции, усиления регенераторных процессов с помощью антиоксидантов. Наилучшими свойствами обладает мексидол. Механизм действия мексидола связан с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, способностью ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простогландинов. Мексидол обладает высокой терапевтической активностью. Однако, мексидол не снимает полностью хронический воспалительный процесс в поджелудочной железе на фоне гипотиреоза.

В заключении необходимо отметить, что дополнительная антиоксидантная терапия в сочетании с гормональной терапией и традиционными методами лечения хронического панкреатита позволяет сократить сроки лечения, уменьшает частоту рецидивов и деструктивных осложнений.

Результаты клинического и экспериментального исследования подтверждают наличие связи между патологией поджелудочной железы и гипотиреозом. У больных гипотиреозом чаще развиваются панкреатиты. В

эксперименте на лабораторных животных после тиреоидэктомии выявлены выраженные структурные изменения в поджелудочной железе. Известно, что причиной развития панкреатита являются 3 механизма: самопереваривание ткани железы, наличие общего канала, обструкция панкреатического протока и гиперсекреция. Усиленная активность протеолитических ферментов приводит к самоперевариванию поджелудочной железе. Важную роль играют гемодинамические расстройства: расширение сосудов, повышение проницаемости стенок сосудов, развитие отека железы. Выход плазмы с белками в ткани приводит к снижению онкотического давления и развитию панкреатического коллапса, который может привести к летальному исходу. У больных гипотиреозом отек развивается медленно и постепенно и также постепенно нарастает коллапс железы. Нарушается внешнесекреторная функция поджелудочной железы, что способствует развитию хронического панкреатита. Немаловажное значение имеет сдавление панкреатического протока отечной стромой.

В послеоперационном периоде проводили наблюдение за подопытными животными. Крысы контрольной группы. Результаты наблюдения за поведением крыс показали, что крысы были активными на весь период эксперимента. Аппетит нормальный, шерстяной покров без изменений. Этим крысам давали наркоз, по операцию не проводили.

Крысы I экспериментальной группы (после тиреоидэктомии) были активными в течении первых 7-10 дней, аппетит сохранялся, шерстяной покров обычного вида. К 14-му дню появилась отечность лапок и хвоста, наблюдалось снижение аппетита, сонливость. На 21-28 день отмечалось потускнение шерсти, единичные точечные кровоизлияния на коже шеи, головы и хвоста, сухость кожи, активность крыс уменьшилась, появилась сонливость. На 45 день отмечались вялость крыс, выраженная сонливость, шерсть тусклая, сухая, ломкая, местами выпадает с образованием участков облысения. Кожа сухая с желтоватым оттенком в результате кератинемии, отмечается гиперкератоз, отек кожи и слизистых оболочек. Множественные

мелкоточечные кровоизлияния по всей поверхности кожи и в конъюнктиве, трещины на коже ушных раковин.

На 60 день участки облысения увеличились в размерах, отмечался выраженный гиперкератоз, трещины на ушных раковинах с образованием желтых корочек, отек кожи более выражен, аппетит крыс понижен, выраженная гиподинамия и сонливость. Через 3 месяца все описанные выше изменения носили более выраженный и диффузный характер.

Крысы II экспериментальной группы (после тиреоидэктомии с ежедневным введением мексидола) сохраняли свою активность до 21-28 дня эксперимента, шерсть была без изменений, аппетит хороший. Первые признаки гипотиреоза появились у них к 28-30 дню в виде небольшой сонливости, снижения активности, потускнения шерсти, отечности лапок и хвоста. На 45-й день признаки гипотиреоза имели место, но носили слабо выраженный характер: снижение активности, вялость, снижение аппетита, шерсть тусклая, но не выпадает, трещины на коже не наблюдались.

На 60 день впервые отмечено выпадение волос на небольших участках, очаговый гиперкератоз без трещин, небольшой отек кожи. Через 3 месяца после тиреоидэктомии при ежедневном введении мексидола у подопытных животных имеются умеренно выраженные клинические признаки гипотиреоза, однако, они менее выражены, чем в I экспериментальной группе и носят очаговый характер. Крысы в этой группе менее активны, чем крысы контрольной группы, но более активны, чем I группы. У этой группы крыс участки облысения, кровоизлияния, трещины кожи не обнаружены.

ВЫВОДЫ.

1. Тотальная тиреоидэктомия у лабораторных животных приводит к развитию послеоперационного гипотиреоза и тяжелых структурных изменений в поджелудочной железе: дистрофических, атрофических и деструктивных изменений паренхимы железы, диффузному мексидематозному отеку стромы. Первые признаки гипотиреоза выявляются на 14-е сутки, развернутая картина гипотиреоза развивается на 21-е сутки с формированием тяжелых необратимых изменений ацинусов и стромы.
2. При длительном применении антиоксидантов в поджелудочной железе подопытных животных признаки гипотиреоза возникают значительно позже – на 28-е сутки, а развернутая картина - на 45-е сутки. Интенсивность и распространенность морфологических изменений менее выражена, при этом деструктивные изменения в поджелудочной железе не обнаружены.
3. Хронический панкреатит у больных с гипотиреозом носит распространенный характер, отличается тяжестью деструктивных процессов и более высокой активностью воспалительных процессов, частыми и длительными рецидивами, развитием осложнений у 96%, более высокой летальностью.
4. Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных панкреатитом оказывает протекторное действие и предотвращает развитие тяжелых деструктивных изменений в поджелудочной железе, что дает основание рекомендовать антиоксиданты в комплексной терапии хронического панкреатита у больных с гипотиреозом.
5. Использование антиоксидантов в комплексном лечении хронического панкреатита на фоне гипотиреоза позволило снизить уровень летальности, частоту рецидивов и осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В эндемических регионах у больных хроническим панкреатитом рекомендуется обязательное обследование щитовидной железы с целью исключения фонового заболевания. При наличии гипотиреоза необходимо проведение комплексного лечения с адекватной заместительной гормональной терапией и использованием антиоксидантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамова, Я. Г. Морфологические особенности различной патологии щитовидной железы у населения, проживающего в техногенно-загрязненном регионе / Я. Г. Адамова, А. Н. Чумаченко // Арх. патологии. – 2007. – № 2. – С. 24-28.
2. Акмаев, И. Г. Нейроиммуноэндокринология / И. Г. Акмаев // Успехи физиол. наук. – 2003. – № 4. – С. 4-15.
3. Акмаев, И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / И. Г. Акмаев // Успехи физиол. наук. – 1996. – № 1. – С. 3-17.
4. Андриенкова, Е. Г. Коррекция электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью при комбинированных метаболических нарушениях (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е. Г. Андриенкова. – Саранск, 2005. – 22 с.
5. Антигипоксическая активность антиоксидантов при анафилаксии / М. А. Демидова [и др.] // Фармация. – 2006. – № 5. – С. 35-37.
6. Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях с ним связанных / А. А. Подколзин [и др.] // Клин.геронтология. – 2001. – № 3/4. – С. 50-58.
7. Антиоксидантная терапия острого панкреатита / Р. Б. Мумладзе [и др.] // Анналы хирургии. – 1997. – №1. – С. 67-70.
8. Артюкова, М. М. Исследование отдельных и сочетанных эффектов актовегина, инфезола и мексидола при моделировании нарушений углеводного и липидного обмена в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М. М. Артюкова. – М., 2007. – 22 с.
9. Багов, А. Н. Исследование органопротекторного действия мексидола в условиях реперфузионного синдрома (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. Н. Багов. – М., 2005. – 16 с.

10. Балаболкин, М. И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний / М. И. Балаболкин // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 31-37.
11. Белоножкина, Е. С. Корреляция оксидативного стресса в комплексном лечении гипотиреоза : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е. С. Белоножкина. – М., 2004. – 25 с.
12. Боль при хроническом панкреатите // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 1. – С. 4-8.
13. Боташева, В. С. Патологическая анатомия деструктивного панкреатита / В. С. Боташева, А. Э. Долаев // Фундаментал. исследования в биологии и медицине : сб. науч. тр. – Ставрополь, 2008. – С. 94-96.
14. Боташева, В. С. Протекторное действие антиоксидантов при тиреоидной панкреатопатии / В. С. Боташева, А. Э. Долаев // Вестн. СГУ. – 2011. – № 3, вып. 74. – С. 31-33.
15. Буклис, Э. Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 4. – С. 60-64.
16. Ванушко, В. Э. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба / В. Э. Ванушко, И. Р. Федак // Леч. врач. – 2005. – № 8. – С. 38-39.
17. Винокурова, Л. В. Особенности клинического течения и терапии хронического панкреатита в зависимости от стадии заболевания / Л. В. Винокурова, И. Е. Тубицына // Леч. врач. – 2010. – № 2. – С. 48-51.
18. Воронина, Т. А. Перспективы применения мексидола в экстремальных ситуациях / Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов // Рос.психиатр. журн. – 2000. – № 1. – С. 32-34.
19. Гагуа, А. К. Отдаленные результаты с оценкой качества жизни больных, оперированных по поводу хронического панкреатита, осложненного механической желтухой / А. К. Гагуа, В. Е. Загайнов, Е. Ю. Евтихова // Хирургия. – 2013. – № 1. – С. 34-38.

20. Гаджиев, Абдулмахид Исвахан оглы. Комплексное лечение огнестрельных ран мягких тканей иммобилизованным мексидолом в сочетании с серотонином (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Абдулмахид Исвахан оглы Гаджиев. – М., 2006. – 23 с.
21. Геморрагические осложнения хронического панкреатита / Н. Н. Артемьева [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 41-48.
22. Голдырева, Т. П. Особенности течения йоддефицитного зоба в экологически неблагоприятной местности : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Т. П. Голдырева. – Самара, 1998. – 21 с.
23. Громак, Л. А. Йоддефицитные заболевания щитовидной железы / Л. А. Громак // Леч. врач. – 2007. – № 2. – С. 15-15.
24. Грушко, С. А. Повторные операции при осложненном хроническом панкреатите : автореф. дис. ... канд. мед.наук / С. А. Грушко. – М., 1992. – 24 с.
25. Губергриц, Н. Б. Боль при хроническом панкреатите: клинимоρφологические сопоставления / Н. Б. Губергриц // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – С. 58-65.
26. Данилов, М. В. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите / М. В. Данилов // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 2. – С. 75-80.
27. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы : рук.для врачей / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М., 1995. – 512 с.
28. Двухэтапное хирургическое лечение осложненного хронического панкреатита / С. Г. Шаповальянц [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2007. – № 4. – С. 101-104.
29. Девяткина, Т. А. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Р. В. Луценко // Эксперим. и клин.фармакология. – 2004. – № 4. – С. 47-49.

30. Денисова, О. А. Микроэлементы внешней среды и тиреоидная патология жителей Томской области : автореф. дис. ... канд. мед.наук / О. А. Денисова. – Томск, 2007. – 22 с.
31. Джанашия, П. Х. Гипотиреоз и артериальная гипертензия: нерешенные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии / П. Х. Джанашия, Г. Б. Селиванова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2004. – № 2. – С. 125-132.
32. Джатдоева, Ф. А. Об эффективности массовой профилактики йододефицита / Ф. А. Джатдоева, Л. Е. Сырцова, Г. А. Герасимова // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 1. – С. 34-37.
33. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. Г. Бебуришвили [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2000. – № 1. – С. 65-69.
34. Диагностика и лечения функциональной автономии щитовидной железы / Е. К. Егорычева [и др.] // Клини.медицина. – 2006. – № 9. – С. 14-21.
35. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита / М. И. Малярчук [и др.] //Анналы хирург.гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 39-44.
36. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита с асцитом / С. М. Рашинский [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 2. – С. 42-46.
37. Диагностико - лечебный алгоритм при узлом зобе / С. В. Иванов [и др.] // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2002. – № 1. – С. 34-39.
38. Долаев, А. Э. Анализ летальности при остром панкреатите по секционному материалу / А. Э. Долаев // XIII итог. (межвуз.) науч. конф. студентов и молодых ученых : тез. докл. – Ставрополь, 2005. – С. 598-599.
39. Долаев, А. Э. Морфологические изменения поджелудочной железы крыс при экспериментальном гипотиреозе / А. Э. Долаев // Актуал. пробл. инвазион., инфекцион. и незараз. патологии животных : сб. тр. – Ставрополь, 2003. – С. 226-227.

40. Долаев, А. Э. Состояние поджелудочной железы при тотальной тиреоидэктомии / А. Э. Долаев // XII итог. (межвуз.) науч. конф. студентов и молодых ученых : тез. докл. – Ставрополь, 2004. – С. 519-520.
41. Долаев, А. Э. Характер морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном гипотиреозе / А. Э. Долаев // Фундаментал. исследования в биологии и медицине : сб. науч. тр. – Ставрополь, 2010. – Вып. 8. – С. 29-32.
42. Дривотинов, Б. В. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях / Б. В. Дривотинов, М. З. Клебанов. – Минск, 1989. – 95 с.
43. Желчная гипертензия у больных хроническим панкреатитом / С. Д. Добров [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 35-40.
44. Зайцев, В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Эксперим. и клин.фармакология. – 2003. – № 4. – С. 66-70.
45. Зборовская, И. А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И. А. Зборовская, М. В. Банникова // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53-58.
46. Иванов, Ю. В. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у больных с нетоксическим зобом в отдаленном послеоперационном периоде / Ю. В. Иванов, И. В. Кацков // Анналы хирургии. – 2006. – № 6. – С. 5-9.
47. Иванов, Ю. В. Современные аспекты диагностики заболеваний щитовидной железы / Ю. В. Иванов, Н. А. Соловьев, С. М. Чудных // Леч. врач. – 2004. – № 6. – С. 26-28.
48. Иванов, Ю. В. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю. В. Иванов, С. М. Чудных, А. Г. Мозгалин // Клин.медицина. – 2002. – № 9. – С. 44-46.

49. Изолированная резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите / И. А. Козлов [и др.] // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2005. – № 3. – С. 80-88.
50. Изучение аддитивного антиокислительного действия суммы природных антиоксидантов липидов / Е. Б. Бурлакова [и др.] // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 4. – С. 72-74.
51. Изучение антистрессорного и анальгетического эффекта мексидола, диазепам, парацетамола и их комбинаций / Т. А. Воронина [и др.] // *Эксперим. и клин.фармакология.* – 2006. – № 4. – С. 6-9.
52. Иммунокоррекция полиоксидонием в комплексном послеоперационном лечении больных деструктивными формами острого панкреатита / А. И. Станулис [и др.] // *Вестн. РГМУ.* – 2004. – № 8. – С. 170-171.
53. Исследование содержания короткоцепочечных жирных кислот у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и без нее / О. Н. Минушкин [и др.] // *Рус.мед. журн.* – 2003. – № 6. – С. 35-37.
54. К вопросу о моделировании острого панкреатита / А. О. Луговой [и др.] // *Вестник РГМУ.* – 2004. – № 8. – С. 149-151.
55. Калинина, Т. С. Сравнительное изучение особенностей формирования лекарственной дифференцировки мексидола и феназепам / Т. С. Калинина, Т. А. Воронина, Е. В. Петрянина // *Эксперим. и клин.фармакология.* – 2005. – № 5. – С. 7-10.
56. Касаткина, Э. П. Диффузный нетоксический зоб / Э. П. Касаткина // *Пробл. эндокринологии.* – 2001. – № 4. – С. 3-6.
57. Касаткина, Э. П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика / Э. П. Касаткина // *Рос.вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2005. – № 1. – С. 9-13.

58. Катикова, О. Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом / О. Ю. Катикова // Эксперим. и клин.фармакология. – 2002. – № 6. – С. 53-56.
59. Катикова, О. Ю. Влияние мексидола на функции и структуру печени. Параметры перекисного окисления липидов при длительной гиподинамии / О. Ю. Катикова // Эксперим. и клин.фармакология. – 2009. – № 2. – С. 51-54.
60. Кишечное кровотечение при хроническом панкреатите / А. Г. Кригер [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 2. – С. 74-77.
61. Классификация хронического панкреатита / И. М. Буриев [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2005. – № 3. – С. 67-78.
62. Ковалева, В. П. Противовоспалительная активность гетероароматических антиоксидантов / В. П. Ковалев, Л. Д. Смирнов // Энциклопедия инженера-химика. – 2008. – № 4. – С. 23-30.
63. Козлов, И. А. Внепеченочная портальная гипертензия у больных хроническим панкреатитом / И. А. Козлов, И. Т. Пашовкин // Анналы хирург.гепатологии. – 2010. – № 4. – С. 74-81.
64. Козлов, И. А. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите / И. А. Козлов, В. А. Кубышкин // Хирургия. – 2004. – № 11. – С. 64-68.
65. Комплексный подход в хирургическом лечении больных с острым панкреатитом в сельскохозяйственном регионе / Р. З. Макушкин, Р. Р. Байрамуков, К. А. Муравьев [и др.] // Изв. Кабардино-Балкар. гос. ун-та. – 2011. – № 2. – С. 49-55.
66. Костырной, А. В. Лечение воспалительных заболеваний поджелудочной железы и окружающих тканей / А. В. Костырной, А. П. Мартыненко // Анналы хирург.гепатологии. – 2001. – № 1. – С. 143-145.
67. Кубышкин, В. А. Анатомические условия выполнения изолированной проксимальной резекции поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, И. А. Козлов // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 10-15.

68. Кунцевич, Г. И. Значение комплексного ультразвукового исследования в диагностике хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы / Г. И. Кунцевич, А. В. Гаврилин, И. М. Буриев // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2003. – № 2. – С. 206-207.
69. Леонидов, Н. Б. Влияние полиморфизма метилурацила на состав липидов и антиоксидантов в тканях крыс / Н. Б. Леонидов, Е. Б. Романенко, А. В. Лебедев // *Вопр. мед.химии.* – 1995. – №2. – С. 32-35.
70. Лечение панкреатогенной гепатопатии в эксперименте / А. О. Луговой [и др.] // *Вестник РГМУ.* – 2004. – № 8. – С. 146-147.
71. Литвиненко, А. В. Производные 3-оксипиридина в коррекции липидного обмена при токсическом поражении печени : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. В. Литвиненко А.В. – М., 2008. – 23с.
72. Ложная аневризма селезеночной артерии как осложнение острого и хронического панкреатита / С. С. Шестопапов [и др.] // *Хирургия.* – 2012. – № 12. – С. 14-18.
73. Ложные аневризмы артерий бассейна чревного ствола у больных хроническим панкреатитом / А. Г. Кригер [и др.] // *Хирургия.* – 2008. – № 12. – С. 17-23.
74. Лосенкова, С. О. Изучение гастропротекторных свойств веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / С. О. Лосенкова. – Пятигорск, 2005. – 23 с.
75. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы : практ. рук. / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М., 2009. – 736 с.
76. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении хронического панкреатита / А. С. Прядко [и др.] // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2012. – № 2. – С. 55-64.
77. Махов, В. М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита / В. М. Махов // *Рус.мед. журн.* – 2002. – № 2. – С. 3-8.

78. Мексидол в оптимизации комплексной терапии острого отечного панкреатита / А. В. Березин [и др.] // Пробл. материнства и детства. – 2002. – № 4. – С. 72-74.

79. Меринг, Т. А. Воздействие мексидола на состояние условнорефлекторной деятельности после травматического поражения мозга / Т. А. Меринг // Журн. высшей нервной деятельности им. Павлова. – 2001. – № 6. – С. 743-748.

80. Методы дренирования сальниковой сумки при гнойных осложнениях острого панкреатита в зависимости от распространенности гнойно-некротического процесса / Р. Р. Байрамуков, Э. Х. Байчоров, Э. Г. Григорян [и др.] // Новые технологии в хирургии : междунар. хирург. конгр. – Ростов н/Д., 2005. – С. 48.

81. Минушкин, О. Н. Хронический панкреатит / О. Н. Минушкин // Терапевт. арх. – 2001. – № 1. – С. 62-65.

82. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола / А. П. Власов [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – № 1. – С. 40-45.

83. Наш клинический опыт хирургического лечения хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы / Е. И. Левкин [и др.] // Вестник РГМУ. – 2004. – № 8. – С. 142-144.

84. Новиков, В. Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. С. Новикова // Эксперим. и клин. фармакология. – 2010. – № 5. – С. 15-18.

85. Опыт дифференцированного выбора методов дренирования брюшной полости и сальниковой сумки при хирургическом лечении гнойных осложнений острого панкреатита / Р. Р. Байрамуков, Г. А. Денисенко, А. Э. Долаев, М. Б. Узденов // Сб. науч. работ, посвящен. 40-летию фак. последиплом. образования СтГМА. – Ставрополь, 2005. – С. 284-286.

86. Органосберегающий метод хирургической коррекции хронического панкреатита / И. А. Козлов [и др.] // Вестн. РГМУ. – 2004. – № 8. – С. 138-140.
87. Осложненный хронический панкреатит. Диагностика и хирургическое лечение / К. Г. Кубачев [и др.] // Вестн. хирургии. – 2010. – № 3. – С. 80-84.
88. Особенности нарушения внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – № 12. – С. 54-57.
89. Отдаленные результаты хирургического лечения различных клиничко-морфологических форм хронического осложненного панкреатита / В. И. Оноприев [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2004. – № 1. – С. 142-148.
90. Охлобыстин, А. В. Новые данные о патогенезе наследственного панкреатита / А. В. Охлобыстин // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 4. – С. 18-23.
91. Оценка состояния антиоксидантной системы при различных заболеваниях / Л. А. Данилова [и др.] // Клин.лаб. диагностика. – 2001. – № 10. – С. 57-58.
92. Патогенетическое обоснование первичных и повторных операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите / А. В. Воробей [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 80-88.
93. Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / Г. А. Гавриленко [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 16-20.
94. Петунина, Н. А. Синдром гипотиреоза / Н. А. Петунина // Рус.мед. журн. Эндокринология. – 2005. – № 6. – С. 295-301.
95. Пиксин, И. Н. Изменение процессов перекисного окисления липидов на фоне применения мексидола / И. Н. Пиксин, И. П. Еремкин,

А. Б. Афанасьева // Естественно-научные исследования: теория, методы, практика : межвуз. сб. науч. тр. – Саранск, 2004. – Вып. 3. – С. 129-132.

96. Повещенко, А. Ф. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции / А. Ф. Повещенко, В. В. Абрамов, В. А. Козлов // Успехи физиол. наук. – 2007. – № 8. – С. 40-46.

97. Погребняков, В. Ю. Пункционное стентирование рубцовых стриктур протока поджелудочной железы при хроническом панкреатите / В. Ю. Погребняков [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2009. – № 2. – С. 84-88.

98. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите / О. В. Паклина [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 95-101.

99. Потемкин, В. В. Особенности клинического течения и лечения гипотиреоза у пожилых / В. В. Потемкин // Рус.мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 50-51.

100. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе / Д. Б. Демин [и др.] // Вестн. хирургии. – 2003. – № 5. – С. 47-50.

101. Прокофьева, Л. В. Сравнительная оценка эффективности гепатопротекторных и антиоксидантных средств при токсических поражениях печени в эксперименте : автореф. дис. на соиск. ... канд. фарм. наук / Л. В. Прокофьева. – М., 2003. – 23 с.

102. Профилактика йододефицитных заболеваний / Ф. А. Джатдоева [и др.] // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – №1. – С. 25-26.

103. Радионов, И. А. Пути снижения осложнений при хирургическом лечении первичного кальцифицирующего хронического панкреатита / И. А. Радионов // Вестн. хирургии. – 2008. – № 6. – С. 100-104.

104. Резекция головки поджелудочной железы с продольным панкреатоеюноанастомозом (операция Фрея) / А. В. Кочатков [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 2. – С. 31-36.
105. Резекция поджелудочной железы при первичном хроническом панкреатите / В. Ворст [и др.] // Анналы хирургии. – 1997. – № 6. – С. 52-55.
106. Результаты лечения больных хроническим панкреатитом / Т. Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 15-23.
107. Результаты этапного хирургического лечения осложнений панкреонекроза в Ставропольском крае / Р. З. Макушкин, Р. Р. Байрамуков, Г. А. Денисенко [и др.] // Материалы VII Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблем.комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомств. науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ. – Красноярск : КрасГМУ, 2012. – С. 23-25.
108. Савенко, А. В. Влияние мексидола на глюкокортикоидную функцию надпочечников в условиях реперфузионного синдрома : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. В. Савенко. – М., 2005. – 17 с.
109. Сейфулла, Р. Д. Антиоксиданты / Р. Д. Сейфулла, Е. А. Рожкова, Е. К. Ким // Эксперим. и клин.фармакология. – 2009. – №3. – С. 60-64.
110. Семененя, И. Н. Функциональное значение щитовидной железы / И. Н. Семенения // Успехи физиол. наук. – 2004. – № 2. – С. 41-56.
111. Смирнов, Д. А. Острый панкреатит и биоантиоксиданты / Д. А. Смирнов // Хирургия. – 1994. – № 3. – С. 30-32.
112. Состояние антиоксидантной системы у крыс с алиментарной гиперлипопротеидемией II А типа при действии препарата максар / В. И. Янькова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – № 9. – С. 267-269.

113. Состояние органного кровотока у больных хроническим панкреатитом по данным цветного дуплексного сканирования / О. В. Терехов [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2002. – № 6. – С. 39-41.

114. Софронова, Л. В. Диагностика, профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний у детей / Л. В. Софронова, И. П. Корюкина, Л. А. Щеплягина. – Пермь - М., 2001. – 124 с.

115. Способы изолированной резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Е. И. Левкин [и др.] // *Вестн. РГМУ.* – 2004. – № 8. – С. 140-142.

116. Старкова, Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы / Н. Т. Старкова // *Пробл. эндокринологии.* – 2002. – № 1. – С. 3-6.

117. Сударева, С. Ю. Экспериментальное обоснование эффективности эмоксипина, димефосфона, мексидола и α -токоферола ацетата при интоксикации этанолом, уксусной кислотой и реланиумом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Ю. Сударев. – Саранск, 2004. – 20 с.

118. Султанов, Г. А. Антиоксиданты и их применение в медицинской практике / Г. А. Султанов, Э. Х. Азимов, К. Г. Ибишов // *Вестн. хирургии.* – 2004. – № 4. – С. 94-96.

119. Тактика хирургического лечения больных хроническим панкреатитом / В. А. Кубышкин [и др.] // *Хирургия.* – 2013. – № 1. – С. 17-24.

120. Транковская, Л. В. (Trankovskaja L.V.) The role of microelements in formation of endemic goiter in industrial areas / L. V. Trankovskaja, V. N. Luchaninova, N.V. Fedorova // *Микроэлементы в медицине.* – 2002. – № 2. – С. 43-43.

121. Трошина, Е. А. Диффузный эутиреоидный зоб: диагностика и лечение / Е. А. Трошина, Н. В. Галкина // *Леч. врач.* – 2007. – № 2. – С. 16-20.

122. Тухбатуллин, М. Г. Миниинвазивные вмешательства на поджелудочной железе под контролем ультразвукового исследования и компьютерной томографии / М. Г. Тухбатуллин, Р. Р. Сафиуллин, А. М. Саллах // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2006. – № 1. – С. 81-84.

123. Узловой зоб и рак щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в загрязненных радионуклидами районах Калужской области / Е. Г. Матвеевко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 5. – С. 23-27.

124. Ультрасонографическая оценка тяжести течения хронического панкреатита. Панкреатический индекс / Г. А. Орликов [и др.] // Терапевт. арх. – 2007. – № 2. – С. 48-50.

125. Фадеев, В. В. Диагностика и лечение гипотиреоза / В. В. Фадеев // Рус. мед. журн. – 2004. – № 9. – С. 569-572.

126. Фаращук, Н. Ф. Мексидол и гепатит: результаты в эксперименте и перспективы в клинике / Н. Ф. Фаращук // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Прил. №1. – С. 242-249.

127. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Т. А. Девяткина [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – №3. – С. 56-58.

128. Фармакологическая защита мозга в условиях ишемии-реперфузии внутренних органов / Р. И. Бгуашева [и др.] // Соврем. пробл. науки и образования. – 2006. – № 3. – С. 45-45.

129. Фархутдинова, Л. Роль микроэлементов в развитии патологии щитовидной железы / Л. Фархутдинова // Врач. – 2006. – № 3. – С. 43-44.

130. Хасанов, Т. А. Сравнительная оценка малоинвазивных методов диагностики узлового зоба / Т. А. Хасанов, А. Э. Долаев // XII итог. (межвуз.) науч. конф. студентов и молодых ученых : тез. докл. – Ставрополь, 2004. – С. 582-583.

131. Хафизьянова, Р. Х. Лимфотропное действие мексидола при лихорадочной реакции / Р. Х. Хафизьянова, Д. А. Мухутдинова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – № 1. – С. 433-435.

132. Хирургическое лечение постнекротических кист и свищей поджелудочной железы / А. Е. Войтковский, В. С. Боташева, А. О. Немчинов [и др.] // Актуальные вопросы неотложной хирургии (острый панкреатит, гнойно-септические осложнения острого панкреатита) :

материалы выезд. пленума проблем. комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» межведомствен. науч. совета по хирургии РАМН и Рос. науч.-практ. конф. – М.-Ставрополь, 2006. – С. 98-99.

133. Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений / В. А. Кубышкин [и др.] // Анналы хирург.гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 24-34.

134. Хирургия хронического кистозного панкреатита, осложненного кровотечением в просвет кисты / Н. Г. Корнилов [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 25-32.

135. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / О. К. Хмельницкий. – СПб., 2002. – 288 с.

136. Хронический панкреатит и синдром избыточного бактериального роста / Д. Бордин [и др.] // Врач. – 2011. – № 13. – С. 5-10.

137. Хронический панкреатит и факторы, определяющие его развитие / Н. А. Жуков [и др.] // Терапевт. арх. – 2003. – № 2. – С. 73-77.

138. Хронический панкреатит, его течение и исходы / А. И. Хазанов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 4. – С. 24-29.

139. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства / Э. И. Гальперин [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 4-9.

140. Цыганкова, Г. М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Г. М. Цыганкова. – Смоленск, 2003. – 21 с.

141. Шабалина, Н. В. Экспериментальное обоснование эффективности некоторых производных 3-оксипиридина при термической травме : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н. В. Шабалина. – Саранск, 2005. – 16 с.

142. Щастный, А. Т. Зависимость болевого синдрома и качества жизни больных хроническим панкреатитом от патоморфологических

изменений поджелудочной железы / А. Т. Щастный // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2011. – № 4. – С. 83-90.

143. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостина (октреотида) у больных панкреонекрозом / Б. С. Бриских [и др.] // *Анналы хирург.гепатологии.* – 2001. – № 2. – С. 123-130.

144. Эндоскопические трансмуральные и транспапиллярные вмешательства в лечении хронического панкреатита / И. П. Парфенов [и др.] // *Хирургия.* – 2011. – № 12. – С. 38-43.

145. Эффекты мексидола при болевых синдромах / Е. Д. Данилова [и др.] // *Эксперим. и клин.фармакология.* – 1995. – № 3. – С. 17-20.

146. Юшков, П. В. Клинико-морфологическая характеристика аденоматоза щитовидной железы / П. В. Юшков, В. В. Воскобойников // *Арх. патологии.* – 2003. – №3. – С. 10-13.

147. Яковенко, А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита / А. В. Яковенко // *Клин.медицина.* – 2001. – № 9. – С. 15-20.

148. Яснецов, В. В. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и Семакса / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // *Эксперим. и клин.фармакология.* – 2010. – №4. – С. 2-7.

149. Антиоксидантен статус при пациенти с хипотиреозидизъм / Ж. Геренова [и др.] // *Эндокринология.* – 2004. – № 4. – С. 195-200.

150. Воронич-Семченко, Н. М. Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом в умовах корекції препаратом йодид-100 / Н. М. Воронич-Семченко // *Фізіол. журн.* – 2007. – № 6. – С. 73-77.

151. Вплив маглукорду та суфану на вмісто аденілових нуклеотидів, нікотинамідних коферментів і процеси перекисного окислення ліпідів в міокарді щурів за умов гострої алкогольної інтоксикації / І. С. Чекман [і др.] // *Ліки.* – 2005. – № 1/2. – С. 38-42.

152. Гоцко, М. Э. Активність пероксидної оксидації тканини яєчок при експериментальному гіпо – та гіпертиреозі / М. Э. Гоцко,

О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2002. – № 4. – С. 64-66.

153. Дмитрієва, К. Ю. Вплив опікового ураження шкіри на ферментні системи біотрансформації ксенобіотиків у печінці щурів. Корекція порушень антиоксидантами триметазидином та мексидолом / К. Ю. Дмитрієва // Мед.хімія. – 2005. – № 2. – С. 49-53.

154. Дмитрієва, К. Ю. Показники ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозативного стресів при опіках шкіри у щурів за умов застосування мексидолу і триметазидину / К. Ю. Дмитрієва // Мед.хімія. – 2004. – № 4. – С. 77-80.

155. До механізму антиоксидантної дії деяких похідних 4-гідразинохіназоліну в умовах моделювання гострого порушення мозгового кровообігу (ГПМК) за типом ішемічного інсульту / І. В. Сидорова [ідр.] // Ліки. – 2005. – № 1/2. – С. 52-59.

156. Дроговоз, С. М. Перспективи застосування супероксиддисмутази при виразковій хворобі шлунка / С. М. Дроговоз, Т. О. Куценко // Фізіол. актив.речовини. – 2001. – № 2. – С. 54-57.

157. Куценко, Т. О. Вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази при різних режимах введення / Т. О. Куценко, С. М. Дроговоз, Н. І. Прокопишак // Вісн. фармації. – 2003. – № 3. – С. 74-76.

158. Мельник, О. І. Метабоічні зміни у крові та секреторних органах шлунково-кишкового тракту експериментальних тварин за умов гіпотиреозу / О. І. Мельник // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2002. – № 2. – С. 73-76.

159. Особливості дії ліпосомальної форми кверцетину при кардіоміопатії / Г. В. Белік [ідр.] // Ліки. – 2004. – № 5/6. – С. 60-64.

160. Пішак, В. П. Антиоксидантний ефект даларгіну за умов експериментального перитоніту / В. П. Пішак, В. П. Польовий // Клін. та експерим. патолія. – 2002. – № 1. – С. 29-31.

161. Привроцька, І. Б. Динаміка показників про- та антиоксидантної рівноваги при гострому панкреатиті та її корекція / І. Б. Привроцька, О. С. Покотило // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2011. – № 2. – С. 42-47.
162. Сейфеддін, М. С. Порівняння активності сучасних і перспективних антиоксидантів на моделі аспіринової виразки / М. С. Сейфеддін, Т. О. Куценко, К. Г. Щокіна // Вісн. фармації. – 2004. – № 3. – С. 72-75.
163. Стан тиреоїдної системи у дітей в регіонах йодного дефіциту за умов дії факторів Чорнобильської катастрофи / Л. М. Овсяннікова [ідр.] // Пробл. ендокринної патолія. – 2007. – № 2. – С. 18-25.
164. Філіппов, Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту (огляд літератури) / Ю. О. Філіппов, О. О. Крилова // Акад. мед.наук України. – 2008. – № 4. – С. 651-664.
165. Чуклін, С. М. Антиоксидаційний статус хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2011. – № 4. – С. 96-192.
166. Чуклін, С. М. Оксидаційний стрес ісигнальнішляхи запалення при гострому панкреатиті / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2011. – № 4. – С. 61-67.
167. Яковлева, Л. В. Порівняльне експериментальне дослідження противоразкової дії препаратів на основі рослинних поліфенолів / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова // Клін. фармація. – 2002. – № 4. – С. 45-48.
168. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice / S. Ursella [et al.] // Eur. Rev. Med. and Parmacol. Sci. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 269-278.
169. Andersson, R. Pathogenesis of chronic pancreatitis: A comprehensive update and a look into the future / R. Andersson, B. Tingstedt, J. Xiua // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, № 6. – P. 661-663.

170. Antioxidant inhibits HMGB1 expression and reduces pancreas injury in rats with severe acute pancreatitis / Z. W. Zhang [et al.] // *Dig. Diseases and Sci.* – 2010. – 55, № 9. – P. 2529-2536.
171. Association of rare SPINK1 gene mutation with another base substitution in chronic pancreatitis patients / V. N. Kalinin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 33. – P. 5352-5356.
172. Aszalós, Z. Some neurological and psychiatric complications in the disorders of the thyroid gland / Z. Aszalós // *Hung. Med. J.* – 2007. – 1, № 4. – P. 429-441.
173. Becker, W. The thyroid / W. Becker, H. Schicha // *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.* – 2002. – № 29, Suppl. 2. – P. 401-403.
174. Cakatay, U. Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid / U. Cakatay // *Med. Hypotheses.* – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 110-117.
175. Cho, S. R. Amiodarone-induced thyrotoxicosis following treatment for amiodarone-induced hypothyroidism / S. R. Cho, E. R. Seaquist // *Acta endocrinol.* – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 359-367.
176. Correction de la carence en iode en Afrique central / P. Bourdoux [et al.] // *Acad. roy. sci. outre-mer. Bull. Séances.* – 2005. – Vol. 51, № 4. – P. 489-504.
177. Cuevas-Ramos, D. Disfunción tiroidea subclínica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas / D. Cuevas-Ramos, B. Pérez-Enríquez // *Reu. invest. clin.* – 2006. – Vol. 58, № 6. – P. 608-616.
178. Delange, F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: An update / F. Delange // *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.* – 2002. – № 29, Suppl. 2. – S. 404-416.
179. Detlefsen, S. Autoimmune pancreatitis / S. Detlefsen, A. M. Drewes // *J. Gastroenterol.* – 2009. – 44, № 12. – P. 1391-1407.
180. Di-san junyi daxue xuebao / Min Zhong [et al.] // *Acta acad. med. mil. tertiac.* – 2008. – Vol. 30, № 23. – P. 2219-2222.

181. Domínguez-Muñoz, J. E. Экспираторная проба со смесью 13С-триглицеридов для оценки эффективности заместительной терапии ферментами поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Garsía, M. Vilarinho-Insua ; пер. с англ. // Клини.гастроэнтерол. и гепатол. – 2010. – № 4. – С. 202-207.
182. Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori / N. Suzuki [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 802-810.
183. Endocrinological and psychological follow-up of nursing and children with hypothyroidism under hormone replacement therapy / Пдикó Kun [et al.] // Acta endocrinol. – 2006. – Vol. 2, №2. – P. 250-250.
184. Flavanóides: Potencial terapêutico no estresse oxidative / W. C. Dornas [et al.] // Rev. ciênc. farm. básica e apl. – 2007. – Vol. 28, №3. – P. 241-249.
185. Flavonoids can replace α -tocopherol as an antioxidant / A. A. van Acker Frédérique [et al.] // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 473, № 2. – P. 145-148.
186. Foetal and neonatal thyroid disorders / G. Radetti [et al.] // Minerva pediat. – 2002. – Vol. 54, № 5. – P. 383-400.
187. Forsmark, C. E. Ранняя диагностика хронического панкреатита / C. E. Forsmark ; пер. с англ. // Клини.гастроэнтерология и гепатология. – 2009. – № 4. – С. 246-248.
188. Ghedira, K. Les flavonoïdes: Structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique / K. Ghedira // Phytothérapie. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 162-169.
189. Giovannini, M. Endoscopic ultrasound-guided cystogastrostomy / M. Giovannini, K. Binmoeller, H. Seifert // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 239-245.
190. Hypothyroidism / L. Tató [et al.] // Minerva pediat. – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 279-285.

191. Incidencia de hipotiroidismo congénito en San Luis Potosí / N. R. Gallegos-Flores [et al.] // *Reu. mex. Pediat.* – 2008. – Vol. 75, № 1. – P. 5-8.
192. Indicazioni e risultati del trattamento chirurgico nella pancreatite cronica. Revisione della letteratura / R. M. Pericoli [et al.] // *G. chir.* – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 164-174.
193. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis / T. Kamisava [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 612-614.
194. Karakan, T. The role of probiotics and prebiotics in the treatment of pancreatitis / T. Karakan // *Nutr. Ther. And Metab.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 1-6.
195. Lania, A. Central hypothyroidism / A. Lania, L. Persani, P. Beck-Peccoz // *Pituitary.* – 2008. – Vol. 11, № 2. – P. 181-186.
196. Lee, J. K. Review of idiopathic pancreatitis / J. K. Lee, R. Enns // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 47. – P. 6296-6313.
197. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / Z. Canturk [et al.] // *Endocr. Res.* – 2003. – Vol. 29, № 3. – P. 307-316.
198. Lycopene and β -carotene protect in vivo iron-induced oxidative stress damage in rat prostate / H. R. Matos [et al.] // *Braz. J. Med. and Biol. Res.* – 2006. – Vol. 39, № 2. – P. 203-210.
199. Ma, Ye. Zhongguo difangbingxue zazhi / Ye Ma, Qing-si Zheng // *Chin. J. Endemiology.* – 2005. – Vol. 24, №3. – P. 320-322.
200. Makol, A. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Frequency and associated factors – A review of the Hopkins Lupus Cohort / A. Makol, M. Petri // *J. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 341-345.
201. McNees, S. Percutaneous management of pancreatic collections / S. McNees, E. Van Sonnenberg, B. Goodacre // *The Pancreas.* – 1998. – Vol. 1. – P. 650-655.

202. Melatonin reduces oxidative damage and increases survival of mice infected with *Schistosoma mansoni* [et al.] / G. H. El-Sokkary // *Free Radic. Biol. and Med.* – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 319-332.

203. Menat, É. Les polyphénols de thé, du vin et du cacao / E. Menat // *Phytothérapie.* – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 40-45.

204. Minuz, P. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage / P. Minuz, C. Fava, L. Cominacini // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 61, № 6. – P. 774-777.

205. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis / K. H. Lee [et al.] // *Dig. Diseases and Sci.* – 2005. – Vol. 50, № 10. – P. 1852-1856.

206. Neuroprotective and cardioprotective actions of an association of pyruvate, vitamin E and fatty acids / J. Paquin [et al.] // *Arzneim.-Forsch.* – 2005. – Vol. 55, № 7. – P. 359-369.

207. Noguchi, N. Phenolic antioxidants: A rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis / N. Noguchi, E. Niki // *Free Radic. Biol. and Med.* – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 1538-1546.

208. Ölgen, S. Antioxidant evaluations of novel N-H and N-substituted indole esters / S. Ölgen, T. Coban // *Biol. and Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 736-738.

209. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts / T. H. Baron [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2002. – Vol. 56, № 1. – P. 7-17.

210. Pancreatic pseudocysts in post-gastrectomy patients treated via the duodenal minor papilla with an oblique-viewing endoscope / T. Matsushashi [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 129-132.

211. Patel, M. Fibrogenesis in the pancreas after acinar cell injury / M. Patel, D. R. Fine // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 108-111.

212. Payal, B. Рандомизированное контролируемое исследование применения антиоксидантов для уменьшения боли при хроническом

панкреатите / В. Payal, К. G. Pramod, К. М. Subir ; пер. с англ. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2009. – № 4. – С. 272-283.

213. Persistence of neurological cretinism in old endemic goiter areas of the Carpathians / A. Toma [et al.] // Acta endocrinol. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 311-324.

214. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism / E. Kreisner [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P. 250-255.

215. Qi, Y. Yanke yanjiu / Y. Qi, J. Zhang // Chin. Ophthalm. Res. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 12-14.

216. Role of osteopontin in calcification in autoimmune pancreatitis / H. Takada [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 793-801.

217. Rovet, J. F. Congenital hypothyroidism: An analysis of persisting deficits and associated factors / J. F. Rovet // Child Neuropsychol. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 150-162.

218. Ruptured pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm with chronic pancreatitis presenting as recurrent upper gastrointestinal bleeding / Huan-Lin Chen [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2007. – Vol. 52, № 11. – P. 3149-3153.

219. Safety and efficacy of antioxidants in the treatment of atopic eczema / К. Mahibery [et al.] ; пер. с англ. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : материалы Междунар. съезда Фитофарм. – СПб., 2006. – С. 485-487.

220. Sahai, A. V. The role of EUS for diagnosis of pancreatic cysts: Observe, needle, or brush / A. V. Sahai // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42, № 2. – P. 153-154.

221. Schneider, A. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) M-ANNHEIM / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer ; пер. с англ. // Эксперим. и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 3-16.

222. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism / Ause Nur Torun [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 469-474.
223. Shijie huaren xiaohua zazhi / J. Wu [et al.] // World Chin. J. Dig. – 2006. – Vol. 14, № 14. – P. 1430-1432.
224. Sikkens Edmée, C. Назначение ферментов поджелудочной железы и их эффект при экзокринной недостаточности на фоне хронического панкреатита: голландское национальное исследование / Edmée C. Sikkens, Djuna L. Cahen, Casper H. van Eijck; пер. с англ. // Клин.гастроэнтерология и гепатология. – 2010. – № 4. – С. 191-193.
225. Solis, J. C. Hipotiroidismo neonatal: Fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos / J. C. Solis, C. Valverde // Reu. invest. clin. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 318-334.
226. Stiefelhagen, P. Akute und chronische Pankreatitis. Schmerz-, Substitutions - oder spezifische Therapie / P. Stiefelhagen // Arzneimitteltherapie. – 2004. – Bd. 22, № 6. – S. 170-173.
227. Tang, Y. Zhonghua gandan waike zazhi / Y. Tang, Z. Zhang, J. Li // Chin. J. Hepatobiliary Surg. – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 447-449.
228. The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice / Karine Maria Martins Bezerra Carvalho [et al.] // Biol. and Pharm. Bull. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 1534-1539.
229. Tim, S. Лечение хронического панкреатита: резекция в сравнении с дренированием. Отдаленные результаты рандомизированного исследования / S. Tim, B. Kai, B. Philipp; пер. с англ. // Клин.гастроэнтерология и гепатология. – 2009. – № 4. – С. 266-271.
230. Verheesen, R. H. Iodine deficiency, more than cretinism and goiter / R. H. Verheesen, C. M. Schweitzer // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 71, № 5. – P. 645-648.

231. Weinbrenner C. Schilddrüsenhormon und kardiovaskuläres System / C. Weinbrenner, B. Gerbert, R. H. Strasser // DMW: Dtsch. med. Wochenscher. – 2005. – Bd. 130, № 39. – S. 2215-2219.
232. Weissel, M. Mögliche Konsequenzen der subklinischen Hypothyreose / M. Weissel // Acta med. austr. – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 93-97.
233. Witt, H. Хронический панкреатит: вопросы и открытия в патогенезе, генетике, диагностике и лечении / H. Witt, V. Apte Minoti, V. Keim ; пер. с англ. // Клини.гастроэнтерология и гепатология. – 2010. – № 4. – С. 214-228.
234. Wlodek, L. Beneficial and harmful effects of thiols / L. Wlodek // Pol. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 54, № 3. – P. 215-223.
235. Zhongguo xiandai putong waike jinzhan / Zuo-hui Chen [et al.] // Chin. J. Curr. Adv. Gen. Surg. – 2005. – Vol. 8, № 6. – P. 363-364.
236. Zhongguo yaolixue tongbao / Guan-ming Yang [et al.] // Chin. Pharmacol. Bull. – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 465-470.