

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Мусаилов В.А.¹, Еряшев А.Ф.¹,
Чернеховская Н.Е.*², Пекшев А.В.³

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_1_81

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневецкого», Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

³ Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Москва

Резюме. Обоснование: высокий уровень летальности, отсутствие единой тактики лечения побуждают хирургов к поиску наиболее оптимальных вариантов профилактики и лечения больных острым панкреатитом. В литературе отсутствуют работы, посвященные применению экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных острым панкреатитом.

Цель: изучить влияние оксида азота на воспалительный процесс в поджелудочной железе.

Материалы и методы. Обследованы и получили лечение 20 пациентов острым панкреатитом (основная группа). Пациенты основной группы получали дополнительно на фоне комплексного лечения инсuffляции оксида азота по назогастральному зонду в желудок от аппарата «Плазон». В группу сравнения включили 15 больных, получавших традиционную терапию.

Результаты: группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения поджелудочной железы. На основании проведенного комплексного обследования острый панкреатит легкой степени диагностирован у 4 больных, средней степени тяжести — у 6, тяжелой степени — у 10 пациентов. Через 2 суток от начала NO-терапии у всех больных боли в животе купировались, температура нормализовалась. На 8-е сутки от начала NO-терапии общее количество лейкоцитов крови снизилось в 1,6 раза, содержание лимфоцитов повысилось в 3,4 раза, показатель СОЭ уменьшился в 2,6 раза. Отмечено увеличение популяции Т-хелперов на 40,3%, снижение Т-супрессоров на 20,2%, ИРИ составил 1,05, что характеризовало снижение напряженности ишемии поджелудочной железы. Концентрация иммуноглобулина G снизилась на 9,2%, концентрация иммуноглобулинов А и М повысилась соответственно на 13,4% и 12,5% (до нормальных значений).

Заключение: при комплексном лечении больных ОП оксид азота оказывает иммунокорригирующее действие, стабилизируя местные иммунные реакции, уменьшает Т-иммунодефицит. На фоне терапии экзогенным оксидом азота активизируется гуморальный иммунитет, восстанавливается мембранный компонент поврежденных клеток, улучшается микроциркуляция. У всех пациентов выздоровление наступило в 2 раза быстрее, чем у больных, которым не включали в комплексное лечение NO-терапию.

Ключевые слова: острый панкреатит, оксид азота, аппарат «Плазон».

Проблема диагностики и лечения острого панкреатита (ОП) является одной из наиболее актуальных в современной хирургии. Летальность при стерильной и инфицированной формах ОП остаётся высокой и колеблется в пределах 30–60% [1]. Достоверно причину ОП устанавливают лишь в 70–90% наблюдений, в остальных 10–30% случаев говорят об идиопатическом панкреатите, который у одной трети больных вызван микрохолели-

NITRIC OXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS FOR ACUTE PANCREATITIS

Musaïlov V.A.¹, Eryashev A.F.¹, Chernekhovskaya N.E.*², Pekshev A.V.³

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Bauman Moscow State Technical University, Moscow

Abstract. Rationale: The high level of mortality, the lack of a unified treatment strategy encourage surgeons to search for the most optimal options for the prevention and treatment of patients with acute pancreatitis. There are no works in the literature on the use of exogenous nitric oxide in the complex treatment of patients with acute pancreatitis.

Purpose: to study the effect of nitric oxide on the inflammatory process in the pancreas.

Materials and methods. 20 patients with acute pancreatitis (main group) were examined and treated. Patients of the main group received additionally against the background of complex treatment insufflation of nitric oxide through a nasogastric tube into the stomach from the Plazon apparatus. The comparison group included 15 patients who received traditional therapy.

Results: The groups were comparable in terms of gender, age, degree of pancreatic damage. On the basis of a comprehensive examination, mild acute pancreatitis was diagnosed in 4 patients, moderate in 6, and severe in 10 patients. After 2 days from the start of NO-therapy in all patients, abdominal pain stopped, the temperature returned to normal. On the 8th day from the start of NO-therapy, the total number of blood leukocytes decreased by 1.6 times, the content of lymphocytes increased by 3.4 times, the ESR decreased by 2.6 times. There was an increase in the population of T-helpers by 40.3%, a decrease in T-suppressors by 20.2%, IRI was 1.05, which characterized a decrease in the tension of pancreatic ischemia. The concentration of immunoglobulin G decreased by 9.2%, the concentration of immunoglobulins A and M increased by 13.4% and 12.5%, respectively (to normal values).

Conclusion: In the complex treatment of patients with OP, nitric oxide has an immunocorrective effect, stabilizing local immune responses, and reduces T-immunodeficiency. Against the background of exogenous nitric oxide therapy, humoral immunity is activated, the membrane component of damaged cells is restored, and microcirculation improves. In all patients, recovery occurred 2 times faster than in patients who were not included in the complex treatment of NO-therapy.

Keywords: acute pancreatitis, nitric oxide, apparatus «Plazon».

тиазом и хронической инфекцией в билиарной системе [2].

ОП сопровождается каскадной активацией кининов и цитокинов, повышением сосудистой проницаемости, увеличением вязкости крови и замедлением кровотока, что ведет к снижению оксигенации и гипоксии. В условиях гипоксии интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов, повреждающие клеточные мембраны

* e-mail: chernekhovskaya@mail.ru

и сосудистый эндотелий. В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия. Нарушение энергосинтезирующей функции приводит к активации прооксидантных процессов и несостоятельности антиоксидантной системы. В результате у больных панкреонекрозом формируется гипоксия смешанного генеза, которая запускает каскад патологических процессов, способствующих прогрессированию деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и системным нарушениям [3].

Нарушения микроциркуляции являются основной причиной ишемии тканей ПЖ, выступающей одним из основополагающих факторов в патогенезе ОП. В микроциркуляторные нарушения вовлекаются толстая кишка, печень, легкие, почки, сердце, головной мозг, приводя к развитию органной или полиорганной недостаточности [4; 5]. Нарушения в системе поддержания агрегатного состояния крови и расстройства микроциркуляции приводят к дальнейшей дестабилизации метаболических процессов и прогрессированию панкреонекроза. Так формируется порочный круг патологических реакций, который невозможно устранить методами традиционной базисной терапии.

При тяжёлом ОП трипсин и провоспалительные цитокины высвобождаются из поражённой ПЖ, приводя к системному сосудистому повреждению с развитием тромбозов [6; 7]. Для ликвидации чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентные клетки начинают вырабатывать противовоспалительные медиаторы, действие которых направлено на подавление секреции медиаторов воспаления макрофагами и активности Th-1-клеток, благодаря чему формируется синдром компенсаторного противовоспалительного ответа.

Истощение иммунокомпетентных клеток и выраженный иммунодефицит становится ведущим патогенетическим звеном острого деструктивного панкреатита. Нарастающая эндогенная интоксикация обуславливает угнетение иммунной системы, что, в свою очередь, способствует прогрессированию локального и системного воспалительного процесса, нарастанию интоксикации и развитию гнойно-септических осложнений [8]. Поэтому раннее восстановление цитокиновой регуляции является необходимым элементом патогенетической терапии ОП. Попытки использовать отдельные блокаторы провоспалительных медиаторов для редукции воспалительного ответа при ОП проблемы не решили.

Высокий уровень летальности, отсутствие единой тактики лечения побуждают хирургов к поиску наиболее оптимальных вариантов профилактики и лечения больных ОП [9–11].

В октябре 1998 г. Нобелевскую премию в области медицины и физиологии получили R.F. Furchgott, F. Murad и L.J. Ignarro за исследование роли оксида азота (NO) в регуляции сердечно-сосудистой системы [12]. Опосредуя свое действие через гуанилатциклазу, NO участвует

в формировании биологических клеточных сигналов: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т.д.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток [13; 14].

В 1997 г. в МГТУ им. Н.Э.Баумана был создан аппарат «Плазон» для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на биологические ткани. В процессе работы аппарата было установлено, что воздушно-плазменный аппарат «Плазон» вырабатывает из воздуха оксид азота [15].

Так как NO обладает бактерицидным действием, активизирует антиоксидантную защиту, нормализует микроциркуляцию за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств, регулирует специфический и неспецифический иммунитет, положительно влияет на клеточные мембраны [16–18], мы включили в комплексное лечение больных ОП экзогенный оксид азота.

Цель исследования: изучить влияние экзогенного оксида азота на воспалительный процесс в поджелудочной железе.

Материал и методы

Было обследовано и получили лечение 20 больных, поступивших с диагнозом ОП. Мужчин было 8, женщин 12 в возрасте от 39 до 75 лет, средний возраст $55 \pm 0,5$ лет. Все больные поступили в клинику в 1-е сутки от начала заболевания. Они составили основную группу. На фоне традиционного лечения пациенты получали дополнительно NO-терапию. Получено информированное согласие больных на лечение экзогенным оксидом азота. Ретроспективно изучено 15 историй болезни пациентов с ОП (группа сравнения), не получавших NO-терапию. Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, степени поражения ПЖ.

При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области предъявляли 14 больных (70%), на боли опоясывающего характера — 6 (30%), рвоту с примесью желчи — 7 (35%), повышение температуры до $37,5$ – $38,0$ °C — 5 (25%), слабость — 5 (25%), вздутие живота — 7 пациентов (35%).

Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, неоднократно выполняли КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием, УЗИ, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Проводили исследование крови на иммуноглобулины методом ИФА.

УЗИ выполняли при поступлении и на различных этапах лечения пациентов на ультразвуковом аппарате — Комплекс ультразвуковой диагностический «УЗИ-Протон-70» путём полипозиционного сканирования в различных плоскостях с помощью конвексного датчика AC 2541 — REF121200500 — SN 1729.

ЭГДС выполняли всем больным в эндоскопическом отделении или в отделении реанимации под местной анестезией 10% раствором лидокаина по общепринятой методике. Для проведения диагностических и лечебных

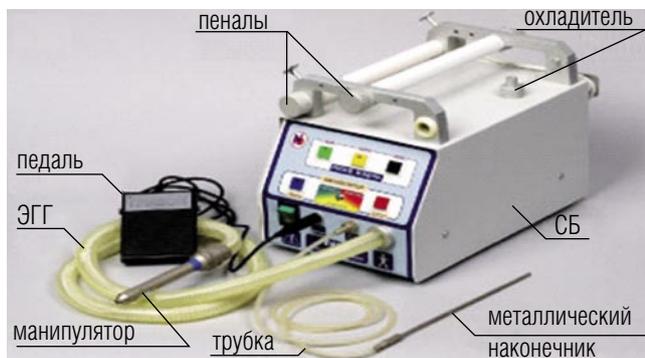


Рис. 1. Аппарат «Плазон».

исследований использовали видеоэндоскоп Sono-Scare EG-330. По окончании исследования для декомпрессии в желудок вводили назогастральный зонд. У пациентов панкреатитом тяжелой степени ЭГДС использовали также для установки назоюнонального зонда за двенадцатиперстно-тощечный изгиб с целью проведения энтерального питания.

Базисный лечебный комплекс включал голод, зондирование и аспирацию желудочного содержимого, местную гипотермию (холод на живот), анальгетики, спазмолитики, инфузионную терапию в объеме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 24–48 часов, ингибиторы секреции поджелудочной железы, антиоксидантную и антигипоксантную терапию.

Пациенты основной группы получали дополнительно инфузии оксида азота по назогастральному зонду в желудок от аппарата «Плазон» (рисунок) (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 09 августа 2007 г., Федеральная Служба надзора в сфере здравоохранения и социального развития) в течение 2 минут с содержанием NO в газовом потоке 1000 ppm 2 раза в день. Осложнений не было.

Результаты и обсуждение

К основным ультразвуковым признакам ОП легкой степени относились увеличение ПЖ, диффузно неоднородная паренхима, умеренное повышение эхогенности. При нативном исследовании структура ПЖ однородная, дольчатого строения. Плотность 25–30 ЕдН. Главный панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена.

При ОП средней тяжести при УЗИ ПЖ увеличена, контуры волнистые, нечеткие, паренхима диффузно неоднородная, эхогенность снижена. Парапанкреатическая клетчатка повышенной эхогенности за счет участка осумкованной жидкости более 50 мл. При выполнении КТ с в/в болюсным контрастированием ПЖ диффузно увеличена, отечна, контуры нечеткие, структура паренхимы неоднородная за счет жидкостных скоплений. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована. Индекс тяжести по КТ, Balthazar- степень E, баллы =>4.

При ОП тяжелой степени при УЗИ отмечалась обширная инфильтрация парапанкреатической и забрюшинной клетчатки без четких границ за счет жидкостного скопления в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке объемом менее 50 мл. При выполнении КТ с в/в болюсным контрастированием контуры ПЖ нечеткие, структура паренхимы ее неоднородная за счет наличия участков пониженной эхогенности (25 ЕдН) в пределах головки и тела, неправильно округлой формы, с нечеткими контурами, размерами до 21 мм. Плотность парапанкреатической клетчатки диффузно повышена до жидкостных значений, на фоне чего прослеживаются очаговые и линейные участки мягкотканной плотности. Забрюшинная клетчатка мягкотканной плотности. Жидкость в полости малого таза, вдоль капсулы печени и селезенки, имбиция парапанкреатической клетчатки, что обусловлено течением деструктивного панкреатита. Индекс тяжести по КТ, Balthazar — степень E, баллы >7.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования ОП легкой степени диагностирован у 4 больных, средней степени тяжести — у 6, тяжелой степени — у 10 пациентов.

При выполнении ЭГДС у всех больных, независимо от тяжести ОП, диагностировано неполное смыкание кардии. В желудке большое количество пенистого содержимого слизистого характера, светло-серого цвета. Эндоскопическая картина атрофического гастрита. Острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) диагностированы у 3 больных, деформация антрального отдела желудка и ДПК за счет сдавления извне — у 5, лимфангиоэктазии в ДПК — у 7 пациентов. При осмотре зоны БДС исключили билиарную патологию у всех пациентов.

Несмотря на интенсивную консервативную терапию в связи с молниеносным течением деструктивного панкреатита, развитием ферментативного перитонита через 6 часов от момента поступления 16 пациентов с панкреатитом средней и тяжелой степени были оперированы — выполнены диагностическая лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Марсупиализация ПЖ. Вскрытие и дренирование забрюшинного параколитического клетчаточного пространства. Холецистостомия.

Больным с ОП легкой степени NO-терапия начата при поступлении, остальным пациентам — сразу после операции. Через 2 суток от начала лечения у всех больных боли в животе купировались, температура нормализовалась.

На 8-е сутки от начала NO-терапии общее количество лейкоцитов крови снизилось в 1,6 раза с изменениями их различных популяций, содержание лимфоцитов повысилось в 3,4 раза, показатель СОЭ уменьшился в 2,6 раза (таблица 1).

У всех больных при поступлении выявлено достоверное снижение показателей относительного и абсо-

Табл. 1. Динамика показателей крови больных ОП, получавших на фоне традиционного лечения NO-терапию (M±m)

Показатели	При поступлении n = 20	8-е сутки NO-терапии n = 20
Hb, г/л	128,60±3,61	112,60±2,80 *
Лейкоциты, 10 ⁹ /л*	11,90±0,80	7,50±0,30*
П/я, %	17,40±0,51	5,47±0,18*
С/я, %	63,70±1,22	57,5±1,08*
Лимф., %	10,50±1,09	35,06±0,69*
Эозин., %	0,50±0,24	0,85±0,30
Моноц., %	5,50±0,79	5,44±0,27
СОЭ, мм/ч	19,00±1,65	7,20±1,84*

Примечание: * — достоверность различий показателей $p < 0,05$.

лотного количества Т-лимфоцитов в периферической крови (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, относительное содержание Т-лимфоцитов у больных с ОП (при сравнении с группой здоровых лиц) было ниже нормы на 15,5%, абсолютное количество Т-лимфоцитов — на 26%. Содержание относительного и абсолютного количества Тхелп. составило соответственно 40,7% и 30,3% от нормы. Содержание относительного количества Тсупр. было выше нормы на 79,2%, абсолютного количества Тсупр. — на 43,9% ($p < 0,01$).

Соотношение иммунокомпетентных клеток было в пользу Т-супрессоров (Тсупр 66,3% и Тхелп 33,7%) (таблица 3), т.е. с точки зрения иммунологической реактивности прослеживалась определенная закономерность, выражающаяся в нарушении иммунной регуляции — ИРИ = 0,51, т.е. был снижен на 47,7%. Дисбаланс в системе Тхелп и Тсупр и низкий показатель ИРИ свидетельствовали о выраженных нарушениях микроциркуляции и ишемии ПЖ.

После проведенного лечения отмечено увеличение популяции Т-хелперов на 40,3% и снижение Т-супрессоров на 20,2%. Таким образом, ИРИ составил 1,05, что характеризовало снижение напряженности ишемии ПЖ.

До лечения (таблица 3) у больных в периферической крови была понижена концентрация иммуноглобулинов класса А на 23,9%. О повреждении клеточных мембран в условиях гипоксии свидетельствовало снижение иммуноглобулинов класса М на 16,7%. Содержание иммуноглобулинов класса G было повышено на 15,8%. В сравнении с группой здоровых лиц имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствовали о том, что в зоне патологического очага имела место аутоиммуноагрессия, и создавались благоприятные условия для нарушения микроциркуляции и трофики ПЖ.

Через 2 недели после проведенного курса комплексной терапии с включением экзогенного оксида азота диагностировано умеренное снижение концентрации иммуноглобулина класса G (на 9,2%), повышение концен-

Табл. 2. Показатели клеточного иммунитета в периферической крови у больных ОП (M±m)

Показатели		Здоровые лица	Больные ОП
Тлимф. %	Относит.	57,6±1,5	48,7±1,1
	Абсолют.	988±39,4	731±39,6
Т хелп.	Относит.	39,1±1,2	15,9±1,0
	Абсолют.	386,3±31,5	116,9±20,5
Т супр.	Относит.	18,3±0,8	32,8±1,6 $p < 0,01$
	Абсолют.	164±18,5	236,1±18,1 $p < 0,01$

Табл. 3. Динамика показателей иммунного статуса больных ОП, получавших на фоне традиционного лечения NO-терапию (M±m)

Показатели	Контроль n = 15	При поступлении n = 20	8-е сутки NO-терапии n = 20
Лимфоциты, 10 ⁹ /л*	2,05±0,06	1,21±0,19	2,30±0,11*
Т-лимфоциты, %	62,45±1,40	43,84±1,23	63,10±1,80*
Т-хелперы, %	31,94±1,40	22,6±1,12	31,70±1,90
Т-супрессоры, %	30,51±1,10	39,65±0,68	31,40±1,29*
ИРИ	1,07±0,05	0,51±0,01	1,05±0,07*
IgA, г/л	2,68±0,02	2,04±0,02	2,74±0,01*
IgG, г/л	13,3±0,08	15,4±0,04	14,16±0,07
IgM, г/л	1,32±0,02	1,10±0,03	1,38±0,02*

Примечание: * — достоверность различий показателей $p < 0,05$.

трации иммуноглобулинов класса А и М, соответственно, на 13,4% и 12,5% (до нормальных значений).

У больных группы сравнения повышение концентрации иммуноглобулинов А, М и снижение иммуноглобулина G было незначительным.

В результате проводимой терапии у всех пациентов боли в животе купировались, функция кишечника восстановлена, показатели амилазы нормализовались, лейкоцитоза нет. Дренажные трубки и холецистостома удалены.

Заключение

При комплексном лечении больных ОП оксид азота оказывает иммунокорректирующее действие, стабилизируя местные иммунные реакции, уменьшает Т-иммунодефицит.

На фоне терапии экзогенным оксидом азота активизируется гуморальный иммунитет, восстанавливается мембранный компонент поврежденных клеток, улучшается микроциркуляция.

У всех больных выздоровление наступило в 2 раза быстрее, чем у пациентов, которым не включали в комплексное лечение NO-терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Семененко И.А., Шмушкович Т.Б. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания // Московский хирургический журнал. — 2018. — №3(61). — С.7-8. [Dyuzheva TG, Shefer AV, Semenenko IA, Shmushkovich TB. Widespread parapancreatitis determines the severity of patients with acute pancreatitis in the first week of the disease // Moscow surgical journal. 2018; 3(61):7-8. (In Russ.)]
2. Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Бакунов А.М. и др. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения // Анналы хирургической гепатологии. — 2015. — Т.20. — №3 — С.75-83. [Goltsov VR, Savello VE, Bakunov AM. Purulent-necrotic parapancreatitis: evolution of views on treatment tactics. Annals of Surgical Hepatology. 2015; 20(3): 75-83. (In Russ.)]
3. Тазетдинов А.И. Характеристика ведущих факторов развития острого панкреатита и его осложнений // Modern Science. — 2019. — №10-2. — С.224-227. [Tazetdinov A.I. Characteristics of the leading factors in the development of acute pancreatitis and its complications. Modern Science. 2019; 10-2: 224-227. (In Russ.)]
4. Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. Critical care. 2016; 20(1): 319.
5. Pan Z, Feng L, Long H, et al. Effects of Local Pancreatic Renin-Angiotensin System on the Microcirculation of Rat with Severe Acute Pancreatitis. Korean J Physiol Pharmacol. 2015; 19(2): 99-107.
6. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, et al. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications//International journal of molecular sciences. 2017; 18(2): 354.
7. Власов А.П., Трофимов В.А., Муратова Т.А. и др. Модификация функционального состояния тромбоцитов больных острым тяжелым панкреатитом //Тезисы докл. XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — СПб., 2017. — С.58-59. [Vlasov AP, Trofimov VA, Muratova TA, et al. Modification of the functional state of platelets in patients with acute severe pancreatitis. Proceedings. report XXIV International Congress of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. SPb. 2017: 58-59. (In Russ.)]
8. Parageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis. Hemostasis. 2018; 24: 8-28.
9. Ибадов Р.А., Абдуллажанов Б.Р., Ибрагимов С.Х. и др. Тяжелый острый панкреатит. Выбор лечебной тактики // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. — 2020. — Т.15. — №.4. — С.29-33. [Ibadov RA, Abdullazhanov BR, Ibragimov SKh, et al. Severe acute pancreatitis. The choice of treatment tactics. Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov. 2020; 15(4): 29-33. (In Russ.)]
10. Киселев В.Н., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Применение препаратов низкомолекулярного гепарина у пациентов с острым панкреатитом // Госпитальная медицина: наука и практика. — 2021. — Т.4. — №2. — С.9-12. [Kiselev VN, Zhigalova MS, Klychnikova EV. The use of low molecular weight heparin in patients with acute pancreatitis. Hospital medicine: science and practice. 2021; 4(2): 9-12. (In Russ.)]
11. Вафин А.З., Айдемиров А.Н., Маланка М.И. и др. Регионарные инфузии в интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита // Тезисы докл. XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — СПб, 2017. — С.56-57. [Vafin AZ, Aidemirov AN, Malanka MI, et al. Regional infusions in the intensive care of acute destructive pancreatitis. Proceedings. report XXIV International Congress of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries. St. Petersburg. 2017: 56-57. (In Russ.)]
12. Ignarro LJ. Physiology and pathophysiology of nitric oxide. Kidne Intern. 1996; 49: 52-55.
13. Северин Е.С., Мужнейк Е.Л., Северин С.Е. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. М.: Димитреа График Групп, 2005. — 336 с. [Severin ES, Muizhnek EL, Severin SE. The concept of secondary messengers: from fundamentals to clinical practice. M.: Dimitrea Graph Group. 2005. 336 p. (In Russ.)]
14. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Г. Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 2003. — 288 с. [Paltsev MA, Ivanov AA, Severin SE. Intercellular interactions. M.: Medicine. 2003. 288 p. (In Russ.)]
15. Пекшев А.В., Козлов Н.П., Вагаров А.Б. и др. Аппарат «Плазон» — принципы формирования воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков // Материалы конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. — М., 2001. — С.60-63. [Pekshev AV, Kozlov NP, Vagarov AB, et al. The Plason apparatus — principles of formation of air-plasma and NO-containing gas flows. Mat. conf. NO-therapy: theoretical aspects, clinical experience and problems of the application of exogenous nitric oxide in medicine. M., 2001: 60-63. (In Russ.)]
16. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — №4. — С.24-29. [Kuznetsova VL, Solovieva AG. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action // Modern problems of science and education. 2015; 4: 24-29. (In Russ.)]
17. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. — 179 с. [Golikov PP. Nitric oxide in the clinic of urgent diseases. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2004. 179 p. (In Russ.)]
18. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). — М.: Вузовская книга, 2004. — 359 с. [Granik VG, Grigoriev NB. Nitric oxide (NO). M.: University Book, 2004. 359 p. (In Russ.)]