

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ГЕМОСТАЗКОРРИГИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ РЕМАКСОЛА ПРИ ОСТРОМ ТЯЖЕЛОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Власов А. П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Власова Т.И., Муратова Т.А., Морозова М.М., Романов А.С., Чегин С.В.
ФГБОУ ВО «Национальный Исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

THROMBOELASTOGRAPHY IN EVALUATION OF HAEMOSTATIC-CORRECTIVE EFFECTS OF REMAXOL IN ACUTE SEVERE PANCREATITIS

Vlasov A. P., Al-Kubaisi Sh-A.S., Muratova T.A., Morozova M.M., Romanov A.S., Chegin S.V.
N.P. Ogarev National Research Mordovia State University

Для цитирования: Власов А. П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Власова Т.И., Муратова Т.А., Морозова М.М., Романов А.С., Чегин С.В. Тромбоэластография в оценке гемостазкорректирующих эффектов ремаксола при остром тяжелом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;149(1): 74–79.

For citation: Vlasov AP, Al-Kubaisi Sh-AS, Muratova T.A., Morozova MM, Romanov AS, Chegin SV. Thromboelastography in evaluation of haemostatic-corrective effects of remaxol in acute severe pancreatitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;149(1): 74–79.

Власов Алексей Петрович
Vlasov Aleksey P.
vap.61@yandex.ru

Власов Алексей Петрович — доктор медицинских наук, профессор и заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад — ассистент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Власова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии

Муратова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Морозова Мария Михайловна — аспирант кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Романов Александр Сергеевич — аспирант кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Чегин Сергей Викторович — аспирант кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Резюме

Цель: с помощью тромбоэластографии оценить гемостазрегулирующий эффект Ремаксола у больных острым тяжелым панкреатитом.

Проведено клинико-лабораторное обследование 60 больных острым тяжелым панкреатитом, разделённых на две группы: первая (n=30) — пациенты, получившие стандартизированное лечение, вторая (n=30) — пациенты, в терапию которых был включен ремаксол: внутривенные капельные инфузии по 400,0 мл ежедневно в течение 6 суток с соответствующим уменьшением общего объема инфузий. Контрольная (3-я) группа — 30 здоровых человек.

Выявлено, что включение препарата в схему терапии исследуемых больных в ранние сроки заболевания приводит к существенным изменениям состояния коагуляционно-литической системы. Отмечено, что достоверное влияние препарата на большинство исследованных показателей регистрируется со вторых суток, а через четверо суток — выявлено их приближение к норме.

Ключевые слова: гемостаз, острый панкреатит, ремаксол, тромбоэластография.

Summary

Objective: to evaluate the hemostatic-regulating effect of the Remaxol in patients with acute severe pancreatitis using the thromboelastography

A clinical and laboratory examination of 60 patients with acute severe pancreatitis divided into two groups was performed: the first (n = 30) patients who received standardized treatment, the second (n = 30) patients who were treated with remaxol: intravenous drip infusions of 400,0/daily for 6 days with a corresponding decrease in total infusion volume. Control (3rd) group — 30 healthy people.

It was found, that the inclusion of remaxol in the therapy of the patients in the early stage of the disease leads to significant changes in the state of the coagulation-lytic system. It was noted, that the reliable effect of the remaxol on most of the studied parameters was recorded from the second day, and after four days of the study became near to normal level.

Key words: hemostasis, acute pancreatitis, remaxol, thrombelastography

Введение

Несмотря на большие успехи за последние 20 лет в диагностике и лечения острого панкреатита (ОП), он остается актуальной проблемой во всем мире с летальностью до 80 % при деструктивных формах [1]. Аппликация ацинарных клеток, некроз тканей поджелудочной железы (ПЖЖ), выраженная ферментемия и высвобождение провоспалительных медиаторов – являются основной причиной развития системного воспалительного ответа (СВО) и нарушения в системе гемостаза [2].

В патогенезе последних прослеживается следующая цепочка клеточно-молекулярных событий. Провоспалительные цитокины активируют эндотелиальные клетки путем стимуляции молекул адгезии и хемокинов [3]. Активированные моноциты и эндотелиальные клетки экспрессируют тканевой фактор (TF), инициирующий каскад коагуляции [4]. Комплекс TF/VIIa активирует комплекс X–Xa (или комплекс XI–XIa), а комплекс Xa/Va превращает протромбин в тромбин [5]. Тромбин не только образует фибриновый сгусток, но также является мощным активатором рецептора-1, активированного протеазой [6], вызывая провоспалительные реакции, включая секрецию цитокинов и факторов

роста, и увеличивает синтез молекул адгезии [7]. Итак, СВО, эндотоксемия приводят к развитию множественного микротромбоза и инициированию коагуляционного каскада с результирующей диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией (ДВС) [8]. Микротромбозы и ДВС прогрессируют, утяжеляя заболевание, и вызывают развития разных осложнений [9].

В настоящее время в клинической практике при заболеваниях токсического характера предпочтительно применение лекарственных средств на основе янтарной кислоты. Данный класс препаратов обладает гепатопротекторным действием, антигипоксантной и антиоксидантной активностью, детоксицирующим и антиферментным эффектом [10]. Из современных отечественных лекарственных препаратов этой группы особого внимания заслуживает Ремаксол.

Цель исследования: анализ результатов применения ТЭГ – высокочувствительного современного диагностического теста – на определение состояния системы гемостаза и оценки гемостаз регулирующего эффекта Ремаксола у больных острым тяжелым панкреатитом.

Материал и методы исследования

В научное исследование включены 60 больных острым тяжелым панкреатитом и 30 здоровых лиц после получения от них информированного согласия. Исследуемые были рандомизированы по полу, возрасту, выраженности патологии и разделены на 3 группы: 1-я группа (n=30) больные острым тяжелым панкреатитом, получившие стандартное лечение, возраст $45,3 \pm 3,4$ года, мужчин – 21 (70,0 %), женщин – 9 (30,0 %); 2-я группа (n=30) больные острым тяжелым панкреатитом, которым дополнительно к основному лечению включали инфузии Ремаксола, возраст $49,1 \pm 3,8$ года, мужчин – 23 (76,7 %), женщин – 7 (23,3 %); 3-я группа здоровые лица (доноры) (n=30) лица обоего пола возрастом 20–60 лет.

Для определения степени тяжести заболевания использовали шкалу АРАСНЕ-2.

Пациенты первой и второй групп соответственно стандартным алгоритмам лечения данной патологии получали традиционную комплексную терапию, включающую антибактериальную, инфузионную, спазмолитическую, обезболивающую и антиферментную компоненты. Пациенты второй группы получали Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург), который, как известно, обладает гепатопротекторной, антигипоксантной и антиоксидантной активностью [11]. В течение 6 суток проводили ежедневные внутривенные

вливания в объеме 400,0 мл. При этом объем общих инфузий уменьшали на 400,0 мл.

Критерии включения в исследование: наличие клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволяющих достоверно диагностировать острый панкреатит; длительность заболевания не более 48 ч на момент поступления. Критерии исключения: возраст старше 70 лет и моложе 20 лет; длительность заболевания более 48 ч; проведение хирургической операции по экстренным или срочным показаниям; наличие тяжелой сочетанной патологии; использование пациентами антикоагулянтов или лекарств, влияющие на состояние системы гемостаза.

Оценку состояния коагуляционно-литической системы крови производили при помощи тромбоэластографа TEG® 5000 Thrombelastograph® (USA), который позволяет определить состояние наиболее важных компонентов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем [12]. Исследование состояния системы гемостаза с помощью ТЭГ у обследуемых пациентов было проведено в течение 6 суток после первого введения препарата.

Статистическая обработка данных результатов было выполнено с помощью сайта <http://medstatistic.ru/index.php>, программ EXCEL 7.0 и STATISTICA 8.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении больных в клинику диагноз «острый тяжелый панкреатит» подтвержден с помощью клиничко-лабораторных и инструментальных методов обследования. При оценке тяжести острого

панкреатита по шкале АРАСНЕ II оказалось, что при рассмотрении признаков заболевания сумма баллов у пациентов первой группы составила $11,04 \pm 0,16$, у второй – $10,97 \pm 0,24$. Известно, что если сумма

Таблица 1.

Показатели ТЭГ у пациентов острым тяжелым панкреатитом (M±m)

Примечание:

I – первая группа больных, получивших стандартное лечение;
II – вторая группы, получивших стандартное лечение и Ремаксол.

* – изменения достоверны (p<0,05) по сравнению с нормой;

жирный шрифт – изменения достоверны (p<0,05) по сравнению с контролем (I группой).

Показатель	Норма	Группа	Сроки наблюдения					
			1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки
R (время реакции), мин	6,0±0,19	I	9,6±0,38*	9,3±0,49*	9,1±0,31*	8,8±0,41*	8,6±0,34*	8,4±0,38*
		II	8,3±0,31*	8,0±0,27*	7,5±0,41*	6,9±0,32*	6,4±0,41	6,3±0,28
K (время образования сгустка), мин	1,9±0,08	I	3,1±0,17*	2,9±0,12*	2,8±0,13*	2,7±0,16*	2,6±0,12*	2,5±0,14*
		II	2,9±0,13	2,6±0,11*	2,3±0,14*	2,1±0,13	2,0±0,09	1,8±0,11
α – угол (увеличение прочности сгустка), deg	60,7±1,31	I	76,8±1,15*	75,4±1,27*	74,9±1,57*	73,8±1,56*	72,7±2,07*	70,9±2,26*
		II	73,8±1,31*	68,1±1,09*	66,4±2,11*	63,4±1,37	60,8±1,86	59,9±2,04
МА (максимальная амплитуда),%	62,1±1,03	I	78,5±2,10*	78,1±1,84*	77,9±2,03*	77,8±2,15*	77,5±3,02*	77,0±2,37*
		II	75,6±2,03*	72,7±1,33	71,5±2,07*	67,5±1,83*	63,5±2,05	61,9±2,43
G (прочность сгустка как модуль эластичности), d/sc	7,5±0,14	I	18,5±1,14*	18,3±0,99*	18,1±0,76*	17,7±0,94*	17,4±1,37*	16,9±1,19*
		II	17,4±1,23*	13,2±0,71*	10,1±1,12*	8,5±0,92	7,7±1,01	7,0±0,88
EPL (расчётный процент лизиса),%	0,81±0,03	I	0,12±0,02*	0,15±0,04*	0,21±0,03*	0,24±0,05*	0,29±0,06*	0,32±0,01*
		II	0,27±0,08*	0,43±0,04*	0,56±0,06*	0,71±0,05*	0,78±0,06	0,83±0,05
A (текущая амплитуда), мм	61,3±1,23	I	75,7±2,03*	75,3±2,31*	75,1±1,73*	74,9±2,33*	74,5±2,71*	74,2±2,45*
		II	75,7±2,19*	73,2±2,14*	70,8±1,84*	67,6±2,08*	64,2±2,12	60,2±1,89
CI (коагуляционный индекс),%	0,91±0,04	I	5,21±0,21*	5,12±0,32*	5,12±0,37*	4,91±0,32*	4,82±0,43*	4,53±0,37*
		II	5,11±0,17*	4,32±0,23*	3,71±0,25*	2,75±0,18*	1,36±0,15	0,92±0,07

превышает 9 баллов, развитие панкреатита носит преимущественно деструктивный характер [13].

Нами установлено, что ранний период у пациентов с ОП сопровождался существенными нарушениями гуморального компонента системы гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза. Об этом свидетельствовали изменения фактически всех исследованных показателей гемостаза (табл. 1).

Установлено, что у пациентов первой группы параметр R (*реактивное время*) – величина определяет период свертывания крови и характеризует 1–2 фазу свертывания (константа протромбиназы) – у больных контрольной группы на всех контрольных этапах периода наблюдения удлиняется на 60,1–46,6 % (p<0,05), указывая на повышение активности факторов свертывающей системы (табл. 1).

У пациентов второй группы уже после первого применения Ремаксолола было отмечено снижение данного параметра на 13,5 % (p<0,05). При этом он остался выше нормы на 38,3 % (p<0,05). Аналогичная динамика исследованного показателя была и в последующие этапы периода наблюдения: его уровень на фоне комплексной терапии с Ремаксололом был ниже контрольного на 14,0–26,6 % (p<0,05). Отметим, что только до 4 суток его значение достоверно отличалось от нормы (на 15,0%), а затем соответствовало ей, подтверждая снижение активности ферментов свертывающей системы крови.

Параметр K – время образования сгустка (*время коагуляции* (константа тромбина), характеризует 3 фазу свертывания крови) у больных тяжелым панкреатитом было удлинено у пациентов первой группы по сравнению с нормой за весь период наблюдения на 63,1–42,1 % (p<0,05). Стабильное удлинение K у пациентов тяжелым панкреатитом, получивших стандартное лечение, свидетельствует о высокой прочности формирующегося сгустка, и необходимости назначения дополнительной антитромботической терапии.

Применение Ремаксолола позволило корригировать данный показатель. Начиная со вторых суток его значение было достоверно меньше, чем в контрольной группе на 10,3–28,0 % (p<0,05). При этом уже к четвертым суткам его значение достоверно не отличалось от нормы, указывая на снижение прочности сгустка, повышение фибринолитической активности и восстановление состояния системы гемостаза у пациентов ОП при применении Ремаксолола (рис. 1-A).

Нами установлено, что показатель α-угол – отражает скорость роста фибриновой сети и её структурообразование, также характеризует уровень фибриногена в плазме – у пациентов первой группы, несмотря на проводимую стандартную терапию, был повышен на всех этапах динамического наблюдения на 26,5–21,5 % (p<0,05), что указывало на повышенную скорость продукции фибрина (табл. 1).

В группе больных тяжелым панкреатитом при применении Ремаксолола уже со вторых суток этот показатель был ниже контрольных значений на 9,7–16,4 % (p<0,05). Отметим, что после четвертого введения Ремаксолола его уровень существенно не отличался от нормы, подтверждая подавление активности системы гемостаза путем снижения скорости формирования фибриновой сети.

Параметр МА (максимальная амплитуда – отражает максимальную прочность сгустка) у пациентов первой группы был повышен на все время наблюдения по сравнению с нормой на 26,4–25,2 % (p<0,05). Повышение МА при тяжелом панкреатите означает долговременную прочность тромба в результате повышения как уровня фибриногена и тромбоцитов, так и прочности связей между ними.

Отметим, что повышение параметра МА у больных ОП сохранялось в течение первых 4 суток и при использовании Ремаксолола – уровень был выше нормы на 8,6–21,70 % (p<0,05), а в последующие

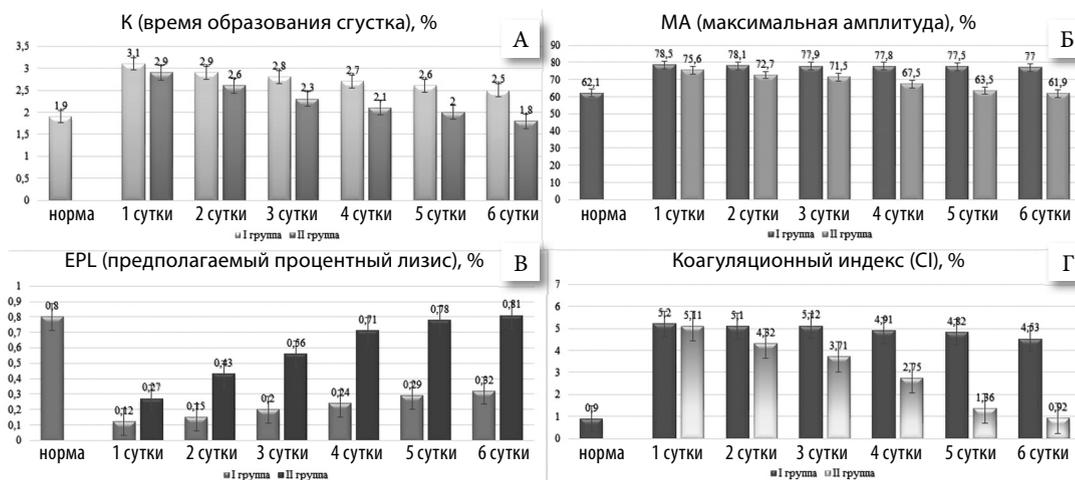


Рисунок 1.
 А – динамика показателя R,
 Б – динамика показателя МА,
 В – динамика параметра EPL
 и Г – динамика параметра CI

сроки – вплотную приближался к норме. Однако на всех этапах периода наблюдения (за исключением 1 суток) его значение было достоверно меньше контрольных значений на 6,9–19,6 % ($p < 0,05$), доказывая, что на фоне применения препарата происходит снижение уровня фибриногена в плазме, снижается прочность связей между тромбоцитами и фибрином, ускоряется процесс фибринолитической активности, повышается лизис тромбиновых нитей (рис. 1-Б).

При исследовании пациентов первой группы установлено достоверное повышение параметра G (общая прочность сгустка (модуль эластичности), полученная в результате коагуляционных взаимодействий, которая рассчитывается по амплитуде (A), $G = (5000 \times A) / (100 \times A)$) на всех этапах динамического наблюдения, по сравнению с нормой, была повышена на 125,3–146,6 % ($p < 0,05$). Увеличение параметра G подтверждает высокую прочность сгустка у больных тяжелым панкреатитом, полученную в результате коагуляционных взаимодействий.

Исследованиями установлено, что при использовании Ремаксола в терапии больных тяжелым панкреатитом параметра G тромбоэластограмм у пациентов второй группы был достоверно выше нормы на 34,6–132,0 % только в первые трое суток. По сравнению же с контролем существенное уменьшение (на 27,9–58,6 %, $p < 0,05$) значения показателя отмечено со вторых суток до конца периода наблюдения.

При остром тяжелом панкреатите на фоне традиционной терапии у пациентов первой группы было выявлено достоверное уменьшение параметра EPL (расчетный процент лизиса – достигнутая фибринолитическая активность, полученная из процентного снижения силы тромба после максимальной прочности сгустка) по сравнению с нормой на всех этапах исследования на 40,2–85,1 % ($p < 0,05$). Уменьшение уровня EPL указывает на низкую скорость лизиса тромба и риск развития тромбоза (рис. 1-В).

У пациентов второй группы включение в терапию Ремаксола позволило существенно изменить значения параметра EPL. Только в первые четверо суток его значение было значительно ниже нормы на 11,2–66,2 % ($p < 0,05$), а в последующие этапы приближалось к ней. Подчеркнем, что по сравнению

с контролем его значение было достоверно выше на всех этапах периода наблюдения на 125,0–195,8 % ($p < 0,05$). Увеличение показателя EPL у пациентов с ОП при применении Ремаксола подтверждает, что данный препарат повышает скорость лизиса тромбиновой сетки и восстанавливает состояние свертывающей системы (табл. 1).

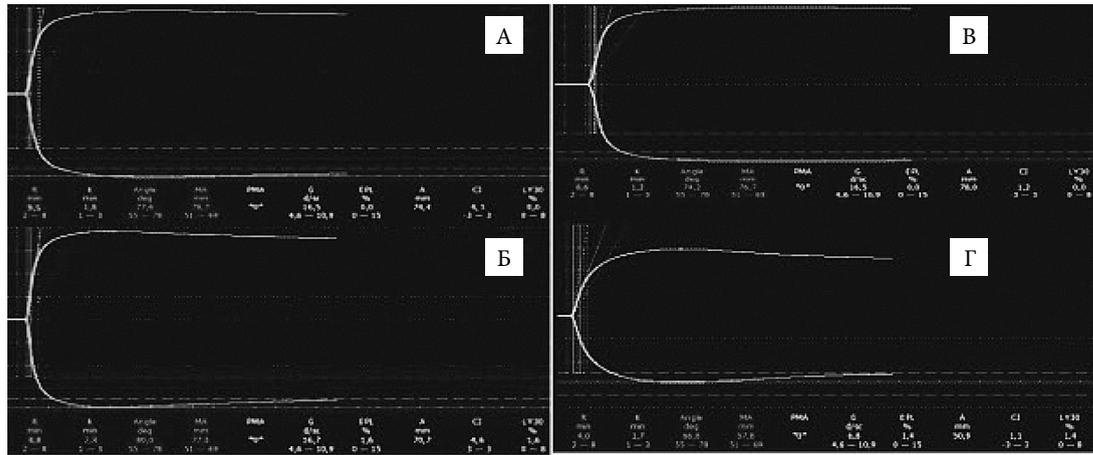
Параметр А (текущая амплитуда) у пациентов первой группы был существенно выше нормы на всех этапах исследования на 21,1–23,4 % ($p < 0,05$). У пациентов второй группы, в схему лечения которых включен Ремаксол, показатель А в первые 4 суток значимо отличался от нормы на 10,2–23,4 % ($p < 0,05$), а с 3 суток и до конца периода наблюдения был достоверно ниже контроля на 5,7–18,9 %.

Выявлено, что параметр CI (коагуляционный индекс – производный параметр от R, K, МА и угла α , и характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом) был значительно повышен по сравнению с нормой на протяжении всего исследования у пациентов острым тяжелым панкреатитом первой группы на 403,2–477,7 % ($p < 0,05$). Повышение данного показателя указывает, что система гемостаза у пациентов с ОП, получивших только стандартное лечение находится в состоянии гиперкоагуляции с риском развития тромботических осложнений.

Отмечено, что параметр CI только первые 4 суток был выше нормы на 205,5–467,7 % ($p < 0,05$). При этом уже после второго введения препарата по сравнению с контролем его уровень достоверно уменьшался 15,6 % ($p < 0,05$). Восстановление значения параметра CI у пациентов с ОП, получивших Ремаксол на фоне стандартного лечения, свидетельствует о стабилизации состояния свертывающей системы крови (рис. 1-Г).

Таким образом, тромбоэластография позволяет в течение одного теста оценить все звенья свертывающей системы крови (плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза), что имеет важнейшее значение для своевременной диагностики гемостатических расстройств у больных острым панкреатитом, особенно тяжелой формы (рис. 2). Безусловно, такого рода исследования в первую очередь должны быть проведены в самые начальные сроки патологии. Это обусловлено тем, что

Рисунок 2.
Сравнение ТЭГ у пациентов первой группы (А – первые сутки, Б – шестые сутки) и второй группы (В – первые сутки, Г – шестые сутки).



основные патогенетические события, в том числе и тромбеморрагического характера, определяющие характер и направленность воспалительного процесса в поджелудочной железе, а с ними и прогноз заболевания, происходят в первые трое суток.

Исследования показали, что уже на ранних стадиях острого тяжелого панкреатита регистрируются значительные коагуляционно-литические нарушения. В этой связи очевидным является применение препаратов, обладающих способностью корректировать (предотвращать прогрессирование

расстройств) состояние системы гемостаза. Оказалось, что в этой связи уместно применение Ремаксоло. Назначение препарата уже в самые ранние сроки приводит к существенной модуляции исследованных гемостатических показателей, что, безусловно, имеет определенное значение в лечении этой тяжелой патологии и профилактики ее прогрессирования (рис. 2). Гемостазкорректирующий эффект Ремаксоло, по всей видимости, следует связать с его гепатопротекторной и антиоксидантной/антигипоксантной способностью.

Литература

1. *Firsova V. G., Parshikov V. V., Kuznetsov S. S., Bugrova M. L., Yakovleva E. I.* Acute Pancreatitis: Morphological Issues in Management of the Disease *Annals of surgical hepatology* 2014; 19 (1): 86–95
2. *Рахимов Б. М., Галкин И. В., Симатов А. М.* Лечение острого тяжелого панкреатита, *Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Самара, 2015: 120–121*
3. *Юданов А. А.* Профилактика и лечение органной и полиорганной дисфункции при остром панкреатите, автореф. дис. ... д-ра мед наук, 14.01.17, Москва, 27–23 (2013).
4. *Трубачева А. В., Долгих В. Т., Анищенко В. В., Кузнецов Ю. В.* Способы диагностики и результаты лечения больных тяжелым панкреатитом средней степени тяжести *Сибирский медицинский журнал* 2014; Т. 124 (1): 34–38.
5. *Афанасьев А. Н., Шалыгин А. Б., Селиванова О. Е., Фролков В. В.* Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2014; 2: 125–131.
6. *Кубышкин В. А., Мороз О. В., Кулезнева Ю. В.* Современный подход к лечению гнойно-некротических осложнений деструктивного панкреатита, *Материалы пленума правл. ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Самара, 2015: 81–82*
7. *Бенсман В. М., Савченко Ю. П., Карипиди Г. К., Авакимян В. А., Авакимян С. В., Мануйлов А. М.* Лечебно-тактические и оперативно-хирургические решения при инфицированном панкреонекрозе *Кубанский научный медицинский вестник* 2014; Т. 148(6): 7–11.
8. *Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А.* Острый панкреатит, *Абдоминальная хирургия, Национальное руководство: краткое издание, М.: ГЭОТАР, Медиа, 2016: 716–734.*
9. *Тарасенко А. В.* Анализ результатов диагностики и лечения деструктивного панкреатита *Медицинский журнал* 2014; Т. 47(1): 42–45.
10. *Гриджик И. Е., Курдюков А. В., Матвеев А. И.* Опыт применения гепатопротектора «Ремаксол» в лечении цирроза печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 12: 11–14.
11. *Ильченко Л. Ю., Осканова Р. С., Федоров И. Г.* Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях *Терапия* 2015; 2: 72–78.
12. *Macafee B., Campbell J. P., Ashpole K. Cox M, Matthey F, Acton L, Yentis SM.* Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia *Anesthesia* 2012; 67: 741–747.
13. *Чернов В. Н., Белик Б. М., Алибеков А. З.* Выбор тактики лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита с применением прокальцитонинового теста *Кубанский научный медицинский вестник* 2014; Т. 143(1): 176–178.

Reference

1. *Firsova V. G., Parshikov V. V., Kuznetsov S. S., Bugrova M. L., Yakovleva E. I.* Acute Pancreatitis: Morphological Issues in Management of the Disease *Annals of surgical hepatology* 2014; 19 (1): 86–95
2. *Rakhimov B. M., Galkin I. V., Simatov AM* Treatment of acute severe pancreatitis. Proc. the plenary board of the Association of hepatopancreatobiliary surgeons of CIS countries, Samara, 2015: 120–121
3. *Yudanov A. A.* Профилактика и лечение органои и полиорганои дисфункции при остром панкреатите. dokt. diss. [Prophylaxis and treatment of organ and multiple organ dysfunction in acute pancreatitis. Dr. med. sci. diss.] 14.01.17, Moscow, 27–23 (2013).
4. *Trubacheva A. V., Dolgikh V. T., Anishchenko V. V., Kuznetsov Yu. V.* Способы диагностики и результатов лечения больных тяжелым панкреатитом средней степени тяжести. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* 2014; T. 124 (1): 34–38.
5. *Afanas'ev A. N., Shalygin A. B., Selivanova O. E., Frolkov V. V.* Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* 2014; 2: 125–131.
6. *Kubyshkin V. A., Moroz O. V., Kulezneva Yu. V.* Современный подход к лечению гнойно-некротических осложнений деструктивного панкреатита, *Materialy plenuma pravl. assotsiatsii gepatopankreatobiliarnykh khirurgov stran SNG, Samara, 2015: 81–82*
7. *Bensman V. M., Savchenko Yu. P., Karipidi G. K., Avakimyan V. A., Avakimyan S. V., Manuilov A. M.* Лечебно-тактические и оперативно-хирургические решения при инфицированном панкреонекрозе. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2014; T. 148(6): 7–11.
8. *Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshkin V. A.* Острый панкреатит, *Abdominal'naya khirurgiya, Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie, Moscow.: GEOTAR, Media, 2016: 716–734.*
9. *Tarassenko A. V.* Анализ результатов диагностики и лечения деструктивного панкреатита *Meditsinskii zhurnal* 2014; 47(1): 42–45.
10. *Gridchik I. E., Kurdyakov A. V., Matveev A. I.* Опыт применения гепатопротектора «Ремаксол» в лечении тсирроза печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 12: 11–14.
11. *Il'chenko L. Yu., Oskanova R. S., Fedorov I. G.* Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях *Терапия* 2015; 2: 72–78.
12. *Macafee B., Campbell J. P., Ashpole K. Cox M, Matthey F, Acton L, Yentis SM.* Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia *Anesthesia* 2012; 67: 741–747.
13. *Chernov V. N., Belik B. M., Alibekov A. Z.* Выбор тактики лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита с применением прокал'тситонинового теста *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2014; 143(1): 176–178.