

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛАССИФИКАЦИИ

УДК 616.37—002.2—092

Поступила 13.09.2010 г.



В.Г. Фирсова, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения¹;
В.В. Паршиков, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева²;
В.П. Градусов, зав. хирургическим отделением¹

¹Городская больница №35, Н. Новгород;²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Рассмотрен патогенез острого панкреатита. Показано, что различные механизмы приводят к однотипному повреждению клеток железы. Внутриклеточная активация протеолитических и других ферментов (эластазы, фосфолипазы А2) приводит к выбросу предсуществующих цитокинов — интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), некоторые из которых через систему рецептор-взаимодействующих протеинкиназ вызывают активацию ядерного фактора $\kappa\beta$, который является ответственным за синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также за апоптоз. ФНО- α , ИЛ-1 β , внутриклеточная молекула адгезии-1, а также, возможно, ИЛ-18 обладают наиболее выраженным местным и дистанционным повреждающим действием на органы и ткани. Фосфолипаза А2 участвует в обмене жирных кислот Омега-6 и Омега-3, метаболиты первой (лейкотриен В4 и тромбоксан А2) усиливают воспалительную реакцию, второй (лейкотриен В5 и тромбоксан А3) — ответственны за противовоспалительный ответ. Матричная металлопротеиназа-9 нейтрофилов вызывает разрыв базальной мембраны эндотелия капилляров железы, легких, печени, почек, надпочечников с выходом компонентов крови в интерстиций. Данный фермент является медиатором миграции нейтрофилов в различные органы и их адгезии. Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных аминов, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции. Внутрисветная аккумуляция лейкоцитов представляет собой потенциально жизнеопасный механизм и зависит от экспрессии определенных генов. Тяжесть экспериментального панкреатита прямо коррелирует с распространенностью некроза и обратно — с выраженностью апоптоза, опосредованного высвобождением цитохрома С в цитозоль.

Знание механизмов патогенеза позволяет понять, почему течение заболевания может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до массивного некроза с развитием тяжелой полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: острый панкреатит, деструктивный панкреатит, панкреонекроз.

English

Acute pancreatitis: modern aspects of pathogenesis and classification

V.G. Firsova, PhD, Surgeon, the Department of Surgery¹;
V.V. Parshikov, D.Med.Sc., Professor, the B.A. Korolyov Hospital Surgery Department²;
V.P. Gradusov, Head of the Department of Surgery¹

¹City Hospital No.35, N. Novgorod;²Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

There has been considered the pathogenesis of acute pancreatitis. Various mechanisms have been shown to lead to pancreatic cell damage of the same type. Intracellular activation of proteolytic and other enzymes (elastase, phospholipases A2) lead to the release of preexisting cytokines — interleukins IL-1 β , IL-6, IL-8, platelet-activating factor, tumour necrosis factor (TNF- α), some of which through the system of receptor-interacting protein kinases cause the activation of the nuclear factor $\kappa\beta$ that is responsible for the synthesis of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as

the apoptosis. TNF- α , IL-1 β , intracellular adhesion-1 molecule, and probably, IL-18 have the marked local and remote damaging effect on organs and tissues. Phospholipase A2 takes part in the metabolism of fatty acids Omega-6 and Omega-3, the metabolites of the former (leukotriene B4 and thromboxane A2) enhance an inflammatory reaction, while the metabolites of the latter (leukotriene B5 and thromboxane A3) are responsible for an anti-inflammatory response. Matrix metalloproteinase-9 of neutrophils causes the rupture of basal membrane of the endothelium of capillaries of the pancreas, lungs, liver, kidneys, adrenals, the blood components coming into interstitium. The present enzyme is

Для контактов: Паршиков Владимир Вячеславович, тел. моб. +7 901-800-14-26; e-mail: pv1610@mail.ru.

a mediator of neutrophils migration into various organs and their adhesion. The endothelial barrier destruction leads to mast cells activation and the release of biogenic amines that is accompanied by multi-organ dysfunction. Intraluminal accumulation of leukocytes is a potentially lifesaving mechanism and depends on the expression of certain genes. The severity of experimental pancreatitis is directly correlates with necrosis extent and conversely — with apoptosis intensity mediated by cytochrome C release into cytosol.

Pathogenesis mechanisms knowledge enables to understand why the course of the disease can vary due to a rapid relief of all manifestations up to massive necrosis with severe multi-organ failure.

Key words: acute pancreatitis, destructive pancreatitis, pancreatonecrosis.

Острый панкреатит (ОП) — одно из самых распространенных и тяжелых хирургических заболеваний [1—3]. Летальность при данной патологии обусловлена в основном развитием тяжелых некротических форм, вызывающих системную воспалительную реакцию организма [4—6]. Формирование некроза поджелудочной железы (ПЖ) происходит в течение 1—2-х суток болезни, и именно в это время терапевтическое воздействие максимально эффективно [7]. При поступлении больного данные лабораторных и инструментальных методов обследования не всегда позволяют однозначно судить о тяжести его состояния и дальнейшем течении заболевания. Существующие системы оценки тяжести пациента — **APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, J. Ranson и др.** — обеспечивают приемлемую точность (около 80%) только через 48 ч от начала заболевания, а до этого времени они малоинформативны [8]. Это значит, что тяжесть состояния 20% больных некротическим панкреатитом не будет своевременно оценена этими системами до клинической очевидности его ухудшения. Время, когда адекватное лечение может повлиять на исход заболевания, оказывается упущенным [9]. На фоне свершившегося панкреонекроза осложнения возникают лавинообразно, несмотря на мероприятия по их предупреждению. В связи с этим важное значение приобретает наиболее раннее выделение больных с агрессивным, деструктивным характером заболевания для проведения оптимального комплекса интенсивной терапии.

Часто наблюдается, что при изначально сравнимой тяжести болезни на фоне проводимого стандартного многокомпонентного лечения у ряда пациентов некротический процесс ограничивается, формируются гноиники, которые могут быть дренированы из мини-доступа или под ультразвуковым контролем. У другой группы некрозу подвергаются разные отделы забрюшинной клетчатки без тенденции к отграничению, развиваются тяжелые системные осложнения. Данное различие, на наш взгляд, не может быть объяснено только с позиций выраженности иммунодефицита у конкретного человека. Вопрос, в силу каких причин в одном случае больше выражены явления панкреонекроза как такового, в другом — некротического парапанкреатита, остается нерешенным. Ранние патогенетические механизмы ОП и его осложнений раскрыты ограниченно [10, 11], что находит свое отражение в недостаточно научном подходе к лечению. Однако в настоящее время проводится большое количество экспериментальных работ, посвященных изучению процессов, происходящих в ПЖ на клеточном уровне [12—16].

Лечение ОП традиционно разделяют на консервативное и хирургическое. При этом время начала консервативных мероприятий, их составляющие, адекватная оценка эффективности влияют на сроки и объем оперативного вмешательства. В России и зарубежных странах разработаны протоколы ведения больных при данной патологии. Тем не менее существуют противоположные взгляды на многие аспекты лечения: длительность проведения антисекреторной терапии препаратами соматостатина и ее влияние на исход болезни; целесообразность антибиотикопрофилактики при деструктивных формах и выбор стартовой антибактериальной терапии, характер нутриционной поддержки — сочетание парентерального и раннего энтерального питания; необходимость незамедлительной операции при диагностированном инфицированном панкреонекрозе; показания к тому или иному объему оперативного лечения и др. [17—19].

Тяжесть состояния больного ОП в наибольшей степени определяется выраженностью эндотоксемии [2, 20, 21], которая в свою очередь зависит от цитокиновой реакции организма [22, 23]. «Цитокиновая буря», возникающая в острой фазе заболевания, приводит к усугублению интоксикации, неадекватная и несвоевременная коррекция которой лежит в основе развития панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности (ПОН) и септических осложнений. В связи с этим в последние десятилетия в практике интенсивной терапии тяжелых форм панкреатита широкое распространение получили различные методы экстракорпоральной детоксикации. Несмотря на это, среди специалистов нет единого мнения относительно сроков применения тех или иных методик в контексте фазового течения ОП, необходимой кратности процедур, их эффективности.

На IX Всероссийском съезде хирургов (2000) ОП определен как острое асептическое воспаление ПЖ, в основе которого лежат процессы аутоферментативного некробиоза, некроза и эндогенного инфицирования с вовлечением в процесс окружающего забрюшинного пространства, брюшной полости и органов систем внебрюшной локализации [24]. По материалам симпозиума в Атланте (1992), это острый воспалительный процесс ПЖ, в который могут также вовлекаться перипанкреатические ткани и/или другие органы и системы [25]. Большинство патофизиологов, морфологов, клиницистов придерживаются ферментативной теории развития ОП, ведущее значение в которой отводится ферментной аутоагрессии [26].

Известны многочисленные факторы, которые могут

вызывать развитие данного заболевания. На органном уровне их действие приводит к возникновению двух или более патологических механизмов, ведущих к деструкции панкреатоцитов, повреждению эпителия в области дуктоацинарных соединений и парадоксальному выбросу панкреатических ферментов в межтканевую и кровеносное русло. Разрушение клеточных мембран активизирует калликреин-кининовую, плазминовую, тромбиновую системы, и процесс выходит за границы местного [7, 27]. Один из таких механизмов — панкреатическая гиперсекреция, вызванная чрезмерной пищевой нагрузкой, приемом алкоголя, некоторыми медикаментами [28—30]. Другой часто реализуемый патогенетический путь — возникновение протоковой гипертензии, связанной с нарушением оттока на уровне фатерова соска: камни, спазм папиллы или стеноз, анатомические особенности строения протоковой системы, парафатеральные дивертикулы, повышение внутридуоденального давления [31, 32]. ОП может развиваться также в результате ишемии ПЖ как локального характера, так и системного при сосудистых заболеваниях, шоках различного генеза. Отдельного внимания заслуживают факторы, оказывающие прямое повреждающее воздействие на панкреатоциты. Это вирусы эпидемического паротита, коксаки, аденовирусы, сальмонеллы, иерсинии, хеликобактер, аскариды, а также некоторые виды медикаментов и химических веществ [33, 34]. Повреждение ПЖ может явиться следствием закрытой или проникающей травмы брюшной полости, интраоперационного воздействия.

Различные патологические механизмы приводят фактически к однотипному повреждению клеток железы [8]. Однако то, что происходит на субклеточном уровне, какие процессы ответственны за развитие тяжелых форм болезни, внеорганных осложнений, остается недостаточно изученным. Внутриклеточная активация протеолитических, а затем по каскадному механизму и других ферментов (эластазы, фосфолипазы А2) приводит к выбросу предсуществующих цитокинов — интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), некоторые из которых через систему рецептор-взаимодействующих протеинкиназ вызывают активацию ядерного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [35]. Фосфолипаза А2 участвует также в обмене полиненасыщенных жирных кислот Омега-6 и Омега-3. Метаболиты Омега-6 (лейкотриен В4 и тромбоксан А2) усиливают воспалительную реакцию, в то время как производные Омега-3 (лейкотриен В5 и тромбоксан А3) ответственны за противовоспалительный ответ [36, 37]. Нарушение баланса метаболизма Омега-6 и Омега-3 приводит к усилению воспалительных процессов [14, 38].

В экспериментальных работах на крысах изучается роль NF- $\kappa\beta$ в патогенезе ОП [13, 39]. Данная субстанция — это, по существу, ядерный фактор транскрипции, ответственный за синтез про- и противовоспалительных цитокинов, а также за апоптоз. Первые играют важнейшую роль в развитии локальных и системных осложнений заболевания. Среди них ФНО- α , ИЛ-1 β ,

внутриклеточная молекула адгезии-1, а также, возможно, ИЛ-18 обладают наиболее выраженным местным и дистанционным повреждающим действием на органы и ткани [23, 40—42]. Установлено, что подавление активации NF- $\kappa\beta$ значительно уменьшает геморрагии, отек, нейтрофильную инфильтрацию поджелудочной железы, альтернативные изменения в легких путем снижения секреции медиаторов воспаления (в том числе легочными макрофагами).

Для ОП характерна лейкоцитарная инфильтрация, которая играет активную роль в патофизиологии заболевания. Матричная металлопротеиназа-9 нейтрофилов вызывает разрыв базальной мембраны эндотелия капилляров ПЖ, легких, печени, почек, надпочечников и других органов с последующим выходом компонентов крови в интерстиций [43, 44]. Кроме того, указанный фермент является медиатором миграции нейтрофилов в различные органы и их адгезии. Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных аминов, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции [45]. Выявлена и защитная роль лейкоцитарной инфильтрации [15]. В ходе исследования внутрипанкреатической миграции, экстравазации лейкоцитов и микроперфузии на различных моделях отечного и некротического панкреатита установлено, что первоначальным событием активации нейтрофилов является окклюзия панкреатических капилляров за счет данных клеток, которая предшествует их трансвенулярной экстравазации. Ингибирование внутрипросветной аккумуляции лейкоцитов ведет к развитию массивных капиллярных геморрагий и трансформации легкого панкреатита в летальный геморрагический некроз [15]. Таким образом, внутрипросветная миграция и аккумуляция лейкоцитов представляют собой потенциально жизнеспасающий механизм гемостаза при ОП и зависят от экспрессии определенных генов. Клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы в ответ на стимуляцию провоспалительными медиаторами переходят в активированное состояние, характеризующееся избыточной продукцией активных форм кислорода. Эти формы кислорода, особенно гидроксильный радикал, инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), ведущее к повреждению биологических мембран [46]. Следствием этого является потеря мембранного потенциала митохондриями, истощение запасов АТФ и некроз клетки [47]. Кроме того, при повышении проницаемости мембран происходит выход прокоагулянтов, а слои фосфолипидов служат матрицей для ферментативных реакций системы гемостаза [48]. Вышесказанное обуславливает нарушение гемокоагуляционных связей, развитие сладж-синдрома и формирование микротромбов в сосудах при активации ПОЛ [49, 50]. В результате снижается перфузия и усугубляется гипоксия.

Однако внеклеточная генерация радикалов свободного кислорода не вызывает типичных ферментных и морфологических изменений. Для развития ОП необходимо вовлечение не только ПОЛ, но и других механизмов [51]. В то же время имеется ряд адекватных ферментных и неферментных систем, стабилизирую-

щих перекисное окисление, обрывающих его на стадии образования первичных нестойких соединений [52—54]. Активность ферментной антиоксидантной системы может быть разной. Например, для глутатион-пероксидазы она зависит от селена и при его дефиците значительно снижается [55]. Показано, что генетический полиморфизм в отношении глутатион-S-трансферазы обуславливает различный по выраженности воспалительный ответ: истощение глутатиона способствует у ряда больных прогрессированию ОП с развитием тяжелых некротических форм [56]. Установлено, что гибель клеток происходит в результате апоптоза и собственно некроза, роль которых различна. Тяжесть экспериментального панкреатита прямо коррелирует с распространенностью некроза и обратно — с выраженностью апоптоза. Последний опосредован высвобождением цитохрома С в цитозоль [11].

На различных моделях панкреатита у животных выявлено существование определенного типа белков, защищающих ацинарные клетки от гибели путем стабилизации митохондриальных мембран. По данным А.С. Миронова, в развитии ОП важную роль играет нарушение обмена ионов кальция, являющихся основными интрацеллюлярными медиаторами панкреатической секреции [57]. Повреждение ацинарных мембран вызывает мощный приток внеклеточных ионов кальция, которые инициируют внутриклеточные процессы с активацией трипсиногена. Чрезмерная стимуляция ПЖ ведет к значительному и стойкому повышению концентрации указанного вида ионов в секреторном полюсе. Повышенное внутривнутриклеточное давление посредством неизученного до настоящего времени механизма препятствует вытеснению ионов кальция из апикальной области в ацинарную полость, затрудняя снижение их концентрации. Предполагается, что аналогичным образом ведут к развитию панкреатита гипоксия, липидные нарушения, прием лекарственных веществ с антихолинэстеразным эффектом.

N. Oruc с соавт. в эксперименте показали возможную роль в регуляции процессов воспаления в железе при ОП панкреатической ренин-ангиотензиновой системы [16]. Интраперитонеальное введение крысам каптоприла и ингибитора первого типа рецепторов к ангиотензину II приводило к уменьшению отека и очагов некроза. Имеются данные о влиянии мелатонина на развитие воспаления в ПЖ. Мелатонин — биогенный амин, который препятствует апоптозу, стимулирует регенераторные процессы, обладает высокой антиоксидантной способностью. Свое действие он реализует через рецепторы двух типов. Воздействие на первый тип рецепторов приводит к ухудшению регионарного кровотока, прогрессированию панкреонекроза. Результат активации рецепторов второго типа — уменьшение повреждения ПЖ за счет снижения ПОЛ, что доказано экспериментальными работами [58]. Количественное соотношение типов рецепторов может определять вариант течения ОП.

Развитие и течение острых хирургических заболеваний во многом зависят от состояния систем, поддерживающих гомеостаз. Среди них важная роль при-

надлежит иммунной системе. Одной из ее главных эффекторных функций с позиций общей физиологии и патологии является воспаление. Исход заболевания во многом зависит от адекватности воспалительной реакции [59—61]. Некоторые исследователи с целью оценки реакции иммунной системы ввели понятие «норма патологии» [62]. По данным этих авторов, адекватный иммунный ответ характеризуется умеренным лейкоцитозом, увеличением спонтанного НСТ-теста в 2—3 раза, нормальными или умеренно сниженными показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В ряде исследований подчеркнута роль генетического полиморфизма в предрасположенности к тому или иному варианту иммунного ответа и тяжелому клиническому течению ОП. Например, наличие аллели, ответственной за синтез фактора хемотаксиса моноцитов (протеин-1 хемотаксиса моноцитов), связано с риском развития тяжелого панкреатита [29]. Аналогичные данные получены относительно генетических вариантов по ИЛ-8, ФНО- α [63, 64].

Имеющиеся знания о механизмах патогенеза ОП в определенной степени позволяют понять, почему при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков течение заболевания может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до массивного некроза ПЖ с развитием тяжелой ПОН. В то же время все большее количество данных указывают на роль генетического фактора в развитии тяжелого течения болезни для конкретного больного. С одной стороны, это обуславливает пессимизм в плане возможности влияния на данный фактор, с другой — стимулирует масштабные исследования, направленные на разработку лекарственных средств, блокирующих реакции воспаления на ранних стадиях, в том числе и на уровне ингибирования ядерного фактора транскрипции, синтеза провоспалительных медиаторов [65—67].

Многообразие этиологических факторов развития острых воспалительных процессов в ПЖ, клинических и морфологических проявлений заболевания стало причиной создания многочисленных классификаций ОП. Основной проблемой является нечеткость определения терминов, особенно при характеристике гнойных форм, степени тяжести, что затрудняет формирование однородных групп при клинических испытаниях методов лечения. Спорные вопросы определения клинико-морфологических вариантов заболевания, его осложнений, тяжести патологического процесса обсуждались на нескольких международных согласительных конференциях. Последняя переработанная международная классификация ОП была принята в Атланте в 1992 г. [25]. На IX Всероссийском съезде хирургов (2000) была подчеркнута целесообразность использования этой классификации с некоторыми изменениями [68]. Другие хирургические школы предлагают оригинальные, более сложные классификации ОП [69—72]. Выделены две основные клинико-морфологические формы болезни: отечный интерстициальный панкреатит и панкреонекроз, а также в отдельной рубрике перечислены осложнения

ОП. Легкий ОП определен как панкреатит, связанный с минимальной дисфункцией органа и полным выздоровлением. Тяжелый ОП характеризуется развитием ПОН и/или наличием местных осложнений (некроза, абсцесса или кисты).

Использование данной классификации имеет ряд сложностей. Установление факта наличия некроза панкреатической ткани и его объема у неоперированных больных возможно только при использовании методов лучевой диагностики, предпочтительнее КТ с контрастным усилением или МРТ [73, 74]. Однако в большинстве клиник России, оказывающих экстренную хирургическую помощь, указанные методы не являются доступными, особенно в первые несколько суток заболевания. Неоднозначно толкование минимального объема некроза ПЖ, а также понятий «мелкоочаговый», «крупноочаговый». На симпозиуме в Атланте панкреатический некроз определен как зона нежизнеспособной паренхимы ПЖ, размер которой составляет более 3 см в диаметре или более 30% от объема железы [75]. Из-за неопределенности минимальных критериев, используемых для определения некроза, трудно сравнить исследования из различных учреждений [76—79]. Существуют разногласия и в разделении ОП по степени тяжести. Ряд авторов [80—82] с целью оптимизации объема интенсивной терапии предлагают выделять группы со средней тяжестью заболевания, пограничной тяжестью состояния. Как отмечено выше, критерии для тяжелого панкреатита включили ПОН и/или местные осложнения. Это определение описывает гетерогенную группу пациентов с разным уровнем тяжести. Например, прогноз панкреатического некроза с ПОН более серьезен, чем без таковой при формировании кисты или панкреатического абсцесса. Большинство пациентов с некротическим панкреатитом без ПОН выживают, а при наличии ПОН летальность может достигать 47% [83—86]. Также не определены различия между переходящей и стойкой ПОН, хотя у пациентов со стойкой ПОН более серьезный прогноз [87—89].

Многочисленными исследованиями подтвержден тот факт, что прогнозирование тяжелого течения ОП на момент поступления больного в стационар приводит к достоверному снижению летальности вследствие своевременного проведения комплексной интенсивной терапии [7, 90—92]. Немедленно начатое адекватное лечение в условиях отделения реанимации достоверно снижает количество осложнений и летальность в указанной группе больных [93]. Однако следует признать, что до настоящего времени не предложено доступных, эффективных и достоверных критериев прогнозирования течения острого тяжелого панкреатита и выбора лечебной тактики [94].

Анализ литературных данных показывает, что к настоящему времени не существует единой точки зрения по целому ряду ключевых аспектов данного заболевания. В практическом русле наибольшие разногласия вызывают диагностика и прогнозирование тяжелых форм острого панкреатита, выбор хирургической тактики. Разработка новых способов оценки тяжести течения острого панкреатита и методов лечения возможна

при дальнейшем изучении патогенетических механизмов этой болезни.

Литература

1. Кукош М.В., Гомозов Г.И., Разумовский Н.К. Острый панкреатит. Ремедиум Приволжье 2008; 6: 34—40.
2. Власов А.П., Келейников С.Б., Кукош М.В. Патогенетические компоненты терапии острого деструктивного панкреатита. В кн.: Сборник материалов Всерос. пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» межведомственного научного совета по хирургии Минздрава России и РАМН и Всерос. конференции хирургов. Н. Новгород; 2009; с. 144.
3. Мухин А.С., Векслер Н.Ю., Макаров Н.А., Бояринов Г.А. Тактика интенсивной терапии больных с острым деструктивным панкреатитом. Вестник интенсивной терапии 2004; 5: 180—183.
4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе. Анестезиология и реаниматология 1999; 6: 28—33.
5. Schneider L., Hartwig W., Flemming T. et al. Protective effects and anti-inflammatory pathways of exogenous calcitonin gene-related peptide in severe necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2009 Aug 14; 9(5): 662—669.
6. Vege S.S., Gardner T.B., Chari S.T. et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include «moderately severe acute pancreatitis». *Am J Gastroenterol* 2009 Mar; 104(3): 710—715.
7. Толстой А.Д. Острый панкреатит. Трудности, возможности, перспективы. Клинические лекции. СПб: Предприятие Санкт-Петербургского Союза художников; 1997; 140 с.
8. Лысенко М.В., Девятков А.С., Урсов С.В. и др. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. М: Литтерра; 2010; 192 с.
9. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Бронтвейн А.Т., Шалаева Т.И., Сулиди И.Р. Лечение больных панкреонекрозом. *Хирургия* 2004; 12: 22—27.
10. Muddana V., Whitcomb D.C., Papachristou G.I. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 Aug; 3(4): 435—444.
11. Sung K.F., Odnokova I.V., Mareninova O.A. et al. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp Cell Res* 2009 Jul 1; 315(11): 1975—1989.
12. Теплова Н.Н., Машковцев О.В., Андреева С.Д. и др. Морфологические изменения в поджелудочной железе при остром деструктивном панкреатите в эксперименте. Вестник российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 896.
13. Kutluana U., Oruc N., Nart D. et al. Leflunomide: is a new oral agent in treatment of acute pancreatitis? *Pancreas* 2010 Mar; 39(2): 237—242.
14. Xu S., Chen C., Wang W.X. et al. Crucial role of group IIA phospholipase A2 in pancreatitis-associated adrenalinjury in acute necrotizing pancreatitis. *Pathol Res Pract* 2009 Apr; 9: 134—142.

15. Ryschich E., Kerkadze V., Deduchovas O. et al. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice. *Gut* 2009 Nov; 58(11): 1508—1516.
16. Oruc N., Ozutemiz O., Nart D. et al. Inhibition of renin-angiotensin system in experimental acute pancreatitis in rats: a new therapeutic target? *Exp Toxicol Pathol* 2010; Jul; 12; 62(4): 353—360.
17. Агапов К.В., Шутов А.А. Лечение деструктивного панкреатита синтетическими аналогами соматостатина. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 50.
18. Благовестнов Д.А., Хватов В.Б., Упырев А.В., Гришин Г.П., Новосел С.Н. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений. *Хирургия* 2004; 5: 68—75.
19. Галиев Ш.И., Топузов Э.Г., Рубцов М.А. Первичное дренирующее вмешательство без некрсеквестрэктомии при панкреонекрозе. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 64.
20. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. М: Граница; 2010; 390 с.
21. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. и др. Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом. *Хирургия* 2005; 11: 32—36.
22. Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Смолягин А.И. Цитокиновый статус как предиктор исхода панкреонекроза. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 68.
23. Pini M., Sennello J.A., Cabay R.J., Fantuzzi G. Effect of diet-induced obesity on acute pancreatitis induced by administration of interleukin-12 plus interleukin-18 in mice. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Aug; 20: 73—81.
24. Костюченко А.Л. IX съезд хирургов 20—22 сентября 2000 г. *Вестн хир им. И.И. Грекова* 2001; 16(4): 110—112.
25. Bradley E.L. The necessity for a clinical classification of acute pancreatitis: the Atlanta system. In: E.L. Bradley (edit.). *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. New York: Raven Press 1994; 4: 27—32.
26. Schmidt H., Creutzfeldt W. Etiology and pathogenesis of pancreatitis. In: H.L. Bockus (edit.). *Gastroenterology*. Vol. 3. Philadelphia, London, Toronto: W. Saunders 1976; с. 1005—1019.
27. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. Современное состояние диагностики и лечения острого панкреатита. *Материалы IX Всерос. съезда хирургов. Волгоград; 2000; 45—46.*
28. Бюгер М.М. Панкреатиты. Новосибирск: Наука; 1984; с. 216.
29. Papachristou G.I., Papachristou D.J., Morinville V.D. et al. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2605—2610.
30. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K. et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg* 2009 Jul; 13(7): 1328—1336.
31. Nealon W.H., Bhutani M., Riall T.S. et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2009 May; 208(5): 790—801.
32. Grigoriu M., Palade R., Lutic C. Periapillar diverticulum-related to bilio-pancreatic disorders. *Chirurgia (Bucur)* 2010 Jan—Feb; 105(1): 37—43.
33. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. Руководство для врачей. М: Медицина 1995: 512 с.
34. Полушин С.Ю., Синенченко Г.И., Назаров В.Е. Варианты течения атипичных форм иерсиниоза с поражением поджелудочной железы. *Вестник российской военно-медицинской академии* 2009; 1(25): 959.
35. Dufner A., Pownall S., Tak W. Mak. Caspase recruitment domain protein-6 is a microtubule-interacting protein that positively modulates NF- κ B activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Jan; 103(4): 988—993.
36. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution of our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680—687.
37. Aufenanger J., Samman M., Quintel M. et al. Pancreatic phospholipase A₂ activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 293—297.
38. Kilian M., Gregor J.I., Heukamp I. et al. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determines histologic severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2009 May; 38(4): 436—441.
39. Sailor Y., Yu X., Baieti P. et al. Influence of nuclear factor kappa B activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Investig Med* 2009 Sep; 2: 319—323.
40. Kusske A.M., Rongione A.J., Reber H.A. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639—642.
41. Logsdon C.D. Signal transduction in pancreatic acinar cell physiology and pathophysiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 404—409.
42. Paszkowski A.S., Rau B., Mayer M.J. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002 Jan; 235(1): 68—76.
43. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008 Feb; 14(5): 675—684.
44. Sochor M., Richter S., Schmidt A. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with doxycycline reduces pancreatitis-associated lung injury. *Digestion* 2009; 80(2): 65—73.
45. Dib M., Zhao X., Wang X.D., Andersson R. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg* 2002; 89: 172—178.
46. Власов А.П. и др. Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция. М: Наука; 2010; 328 с.
47. Мальгина Н.В. Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита. *Хирургия* 2006; 10: 42—50.

48. *Мамот А.П., Бишевский К.М., Тамарин И.В.* Характеристика мембранной активации свертывания крови при ДВС-синдромах. В кн.: Тезисы докладов Всеоюз. конференции «Физиология и патология гемостаза». Полтава; 1991; с. 207—209.
49. *Лобань-Черета Г.А.* Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегантного состояния крови. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков; 1992; 32 с.
50. *Бромберг Б.Б., Киричук В.Ф., Свириг А.А.* Особенности тромбоцитарной агрегации у больных острым панкреатитом. Вестник российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 715—716.
51. *Rau B., Poch B., Gansauge F.* Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 2000 Mar; 231(3): 352—360.
52. *Климов А.Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Ком; 1999; 512 с.
53. *Нагоев Б.С., Иванова М.Р.* Роль антиоксидантной системы организма в патогенезе острых вирусных гепатитов. Тер архив 2003; 75(11): 15—17.
54. *Султанов Г.А., Азимов Э.Х., Ибишов К.Г.* Антиоксиданты и их применение в медицинской практике. Вестн хир им. И.И. Грекова 2004; 163(4): 94—96.
55. *Wereszczynska-Siemiakowska U., Mroczko B., Siemiakowski A. et al.* The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 642—650.
56. *Rahman S.H., Ibrahim K., Larvin M. et al.* Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1312—1322.
57. *Миронов А.С.* Этиология и патогенез острого панкреатита. Хирургия 2004; 8: 72—75.
58. *Jaworek J., Konturek J.S., Leja-Szpak et al.* Role of endogenous melatonin and its MT2 receptor in the modulation of caerulein-induced pancreatitis in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2002; 534: 791—804.
59. *Серов В.В., Пауков В.С.* Воспаление. М: Медицина; 1995; 640 с.
60. *Дейл М.М., Форлем Дж.К.* Руководство по иммунофармакологии. М: Медицина; 1998; 332 с.
61. *Ройт А., Бростофц Дж., Мейл Д.* Иммунология. М: Мир; 2000; 592 с.
62. *Булава Г.В., Абакумов М.М., Боровкова Н.В. и др.* Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией. Вестн хир им. И.И. Грекова 2009; 3: 10—16.
63. *Hofner P., Balog A., Gyulai Z. et al.* Polymorphism in the IL-8 gene, but not in the TLR4 gene, increases the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6(6): 542—548.
64. *Balog A., Gyulai Z., Boros L.G.* Polymorphism of the TNF-alpha, HSP70-2, and CD14 genes increases susceptibility to severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005 Mar; 30(2): 46—50.
65. *Ni Y., Wu J.S., Fang P.P. et al.* Mechanism of liver injury in severe acute pancreatitis rats and role of melatonin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008 Nov; 488(40): 2867—2871.
66. *Yu X., Li Y.G., He X.W. et al.* Hyperbaric oxygen reduces inflammatory response in acute pancreatitis by inhibiting NF-kappa B activation. *Eur Surg Res* 2009; 42(2): 130—135.
67. *Zhou X., Xue C.* Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappa B activation in pancreas and liver. *Pancreas* 2009 Oct; 38(7): 752—757.
68. *Савельев В.С., Филимонов М.С., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З.* Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения. Анналы хирургии 2001; 3: 58—62.
69. *Макаров Н.А., Богданов С.Н., Мамаев Ю.П., Михайлов А.Г.* К вопросу о классификации острого панкреатита. Нижегородский мед журнал 1992; 4: 96—98.
70. *Карсанов А.М., Хутиев Ц.С., Аладжиков Ш.Н. и др.* К вопросу классификации острого панкреатита. В кн.: Материалы IX съезда хирургов. Волгоград; 2000; с. 55.
71. *Кубышкин В.А., Совцов С.Л.* Новая классификация острого панкреатита. В кн.: Материалы IX съезда хирургов. Волгоград; 2000; с. 66.
72. *Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. и др.* Острый панкреатит. М; 2003; 30 с.
73. *Balthazar E.J.* Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603—613.
74. *Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е.* Принципы лучевой диагностики гнойно-некротического парапанкреатита. В кн.: Тезисы докладов 16-го Международного конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург; 2009; с. 54.
75. *Banks P.A., Martin L., Freeman M.L.* Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379—2400.
76. *Куккош М.В., Емельянов Н.В., Гомозов Г.И.* Инфицированный панкреонекроз: выбор, объем операции. В кн.: Материалы IX съезда хирургов. Волгоград; 2000; с. 71.
77. *Сидоров М.А.* Эндохирургические вмешательства при остром деструктивном панкреатите. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2004; 132 с.
78. *Isenmann R., Rau B., Beger H.G.* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999; 86: 1020—1024.
79. *Company L., Saez J., Martinez J. et al.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 144—148.
80. *Богданов С.Н.* Панкреонекроз: диагностика и хирургическое лечение. Н. Новгород: Издательство НГМА; 1997; 44 с.
81. *Балныков С.И., Калашан Э.В., Бабак П.П.* Алгоритм комплексного лечения больных с панкреонекрозом при пограничной тяжести состояния. Вестник российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 695—696.
82. *Neri V., Fersini A., Ambrosi A. et al.* Diagnostic evaluation prior to cholecystectomy in mild-moderate acute biliary pancreatitis. *Ann Ital Chir* 2009 Sep—Oct; 80(5): 363—367.

83. *de Beaux A.C., Palmer K.R., Carter D.C.* Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995 Jul; 37(1): 121—126.
84. *Halonen K.I., Pettila V., Leppaniemi A.K. et al.* Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274—1279.
85. *Perez A., Whang E.E., Brooks D.C.* Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002 Oct; 25(3): 229—233.
86. *McKay C.J., Buter A.* Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(2): 111—114.
87. *Buter A., Imrie C.W., Carter C.R. et al.* Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002 Mar; 89(3): 298—302.
88. *Johnson C.D., Abu-Hilal M.* Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004 Sep; 53(9): 1340—1344.
89. *Flint R., Windsor J.A.* Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2004 Apr; 139(4): 438—443.
90. *Брискин Б.С., Халидов О.Х., Шебзухов А.Е. и др.* Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. *Вестн хир им. И.И. Грекова* 2008; 167(6): 105—109.
91. *Шугаев А.И., Мосоян С.С., Алиев А.И., Папшева В.В.* Факторы, ответственные за развитие гнойных осложнений острого панкреатита в активную фазу. *Вестн хир им. И.И. Грекова* 2009; 168(1): 54—56.
92. *Кузнецов А.Б. и др.* Прогнозирование вероятности летального исхода у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности. В кн.: Сборник материалов Всерос. пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» и Всерос. конф. хирургов. Н. Новгород; 2009; с. 116—117.
93. *Кузнецов А.Б. и др.* Опережающее деэскалационное лечение острого панкреатита. В кн.: Материалы науч.-практ. конференции «Современные проблемы хирургии». СПб; 2007; с. 203—204.
94. *Фирсова В.Г. и др.* Спорные вопросы диагностики и интенсивной терапии тяжелого панкреатита. В кн.: Материалы науч.-практ. конференции с международным участием «Новые технологии в хирургии и интенсивной терапии». Саранск; 2010; с. 250—251.