

## **Теоретическое обоснование и исследование возможностей совершенствования патогенетического лечения острого панкреатита**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Прогресс в раскрытии некоторых молекулярных патогенетических механизмов создал предпосылки для разработки новых комплексов специфической терапии ОП. В статье приводится теоретическое обоснование новых схем патогенетического лечения острого панкреатита с применением ладпулина в сочетании с препаратами антицитокинового, реологического и гистопротективного действия. Оценивается химическая совместимость и реологические свойства смесей.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, ладпулин, пентоксифиллин, лидокаин, эмоксипин, октреотид, совместимость.

Острый панкреатит (ОП) сегодня является одной из основных проблем абдоминальной хирургии. По частоте среди острой хирургической патологии до 2005 года он занимал третье место после острого холецистита и острого аппендицита [3, 10, 22, 24]. Однако в последнее время в структуре острой хирургической патологии ОП составляет 40-42% и выходит на второе место после острого холецистита [20]. Заболеваемость ОП имеет неуклонную тенденцию к росту, достигая 20 – 80 случаев на 100000 человек в год [10, 14, 19, 22, 29]. Отмечается также постоянное увеличение частоты деструктивных форм до 11,5 – 64% [4, 7], которые вносят основной вклад в летальность. Общая летальность при ОП составляет 2,9-20% [1, 3, 6, 17, 19, 26] и имеет слабую тенденцию к снижению. Летальности при ОП несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения, остаётся стабильно высокой и достигает при тяжёлых осложнённых формах 25-85% [1, 4, 7, 8, 17, 19, 25, 30, 36]. Изменилась структура летальности, благодаря успехам интенсивной терапии большинство больных переживают период раннего эндотоксикоза и циркуляторно – токсического шока. Наибольшее число фатальных исходов связаны с поздними гнойно-септическими осложнениями и ассоциированной с ними полиорганной недостаточностью (ПОН), которая примерно в 80% случаев является непосредственной причиной летальных случаев при остром панкреатите [18, 28, 31].

ОП заболевают лица преимущественно трудоспособного возраста [8, 37, 41], процент стойкого снижения работоспособности после перенесенного панкреатита так же остаётся высоким. Всё вышесказанное определяет острый панкреатит не как сугубо медицинскую, а как важную медико-социальную проблему, требующую своего решения – разработки и применения более эффективных методов лечения и профилактики. Прогресс в раскрытии некоторых молекулярных патогенетических механизмов создаёт предпосылки для разработки новых комплексов специфической терапии ОП.

Цель исследования – теоретическое обоснование и определение новых возможностей совершенствования патогенетического лечения ОП.

Теоретическое обоснование патогенетического лечения ОП.

Одна из особенностей ОП – способность быстро прогрессировать от лёгкой формы к тяжёлой, угрожающей жизни за счёт выброса ряда провоспалительных медиаторов и развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [15, 35], что в значительной степени определяет тяжесть ОП. Именно ССВО ответственен за

дальнейшее прогрессирующее повреждение паренхимы ПЖ, её некроз и развитие ПОН [42]. Изучение действия медиаторов воспаления и предупреждение их отрицательного влияния – основное направление в разработке более совершенных схем лечения острого панкреатита [43].

В ответ на гиперстимуляцию или прямое повреждение ацинарной клетки происходит синтез провоспалительных цитокинов – а-фактора некроза опухоли (а-ФНО), интерлейкинов ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, а также активация фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [23]. Последний притягивает нейтрофилы, которые мигрируют в очаг поражения через стенку сосуда, а также вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Степень лейкоцитарной инфильтрации ПЖ значительно коррелирует с тяжестью панкреатита [41]. После того, как активированный нейтрофил проникает в ткань, происходит “респираторный взрыв” с выбросом большого количества протеолитических ферментов, свободных радикалов кислорода и цитокинов, способных разрушать клетки и привлекать новые лейкоциты, в том числе моноциты. Моноциты превращаются в активные макрофаги под действием фактора ингибиции миграции макрофагов (ФИММ), которые также вырабатывают большое количество провоспалительных медиаторов и растворимых рецепторных белков. Выброс значительного количества цитокинов ИЛ-1b, а-ФНО, ФАТ может активировать лейкоциты в системной циркуляции и микроциркуляторном русле печени, почек, лёгких, других органов, что снова индуцирует синтез медиаторов воспаления (цитокиновый каскад). В этих органах развиваются участки клеточной воспалительной инфильтрации и деструкции, что в конечном итоге может привести к нарушению функции и развитию ПОН.

В ответ на ССВО запускается система противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, 10, 13, растворимые рецепторы к а-ФНО и антагонисты рецепторов ИЛ-1b, активация нейтрализации а-ФНО в печени) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО) [29, 37]. Выраженность воспалительного ответа, развитие осложнений и исход заболевания зависит от баланса ССВО и СКПО. Показателем баланса про-и противовоспалительного ответов может являться отношение ИЛ-10/ИЛ-6 [34]. Значительное снижение этого коэффициента указывает на выраженный ССВО и наблюдается при тяжёлых формах острого панкреатита.

Тесно связаны с ССВО процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11, 29]. Поджелудочная железа имеет в организме самый низкий уровень содержания антиоксидантов. В условиях воспаления и ишемии нарушается баланс перекисных реакций, запускается анаэробный путь гликолиза, растёт количество недоокисленных метаболитов, концентрация свободных радикалов кислорода (СРК) значительно увеличивается, а антиоксидантные системы быстро истощаются, что получило название окислительного стресса [13, 14]. В ответ на окислительный стресс активизируется глутатионовый окислительно-восстановительный цикл [14], маркером эффективности которого является восстановленный глутатион. При недостаточности антиоксидантных систем (основной фермент – супероксиддисмутаза) происходит пероксидация мембранных липидов, что ведет к росту пассивной проницаемости мембран за счёт образования сквозных полярных каналов, изменения текучести и заряда липидного слоя, и в конечном итоге – повреждению ациноцита и нарушению межклеточных контактов [10]. Повреждённая ацинарная клетка выделяет СРК и продукты ПОЛ, которые способны активировать

нейтрофилы с последующим потенцированием ССВО и микроциркуляторных расстройств [19, 38].

Одним из важнейших звеньев патогенеза острого панкреатита является нарушение микроциркуляции, развитие феномена “ишемии-реперфузии” и перфузионного блока [4, 10, 27], которые также являются одним из механизмов локального клеточного повреждения. Перфузионный блок развивается за счёт сдавления сосудов инфильтратом, спазма и тромбоза дистального сосудистого русла, шунтирования кровотока, гиповолемии, увеличения вязкости крови. Если при КТ-исследовании обнаруживаются зоны снижения перфузии, то при повторных исследованиях именно в этих зонах появляются очаги некроза [40], что подтверждает аваскулярный характер некроза. Также доказано, что при остром экспериментальном панкреатите снижается общая площадь микроциркуляторного русла (МЦР) и увеличивается площадь стромальных элементов и лимфатического русла [4]. Нарушения микроциркуляции значительно препятствуют проникновению лекарственных препаратов к очагам повреждения и ведут к гипоксии тканей, потенцированию ПОЛ [14].

Наряду с нарушениями кровотока в МЦР, отмечается выраженное нарушение магистрального кровотока в чревном стволе и его ветвях, что проявляется развитием неокклюзионной мезентериальной ишемии. Кишечник при этом сам является источником значительного количества цитокинов, что потенцирует тяжесть панкреатита [26].

Таким образом, ключевыми моментами патогенеза ОП являются развитие ССВО, процессы ПОЛ и расстройства микроциркуляции.

Значительная часть исследователей указывают на достаточный эффект от применения аналогов соматостатина (АСС) и антиферментных препаратов [1, 2, 20, 32, 39] при применении их в комплексном лечении ОП. Особую эффективность АСС отмечают при назначении их в течение первых 6 часов от начала заболевания, причём эффект “обрыва” достигается у 22-70% больных (2), у ряда больных ограничивается зона некроза. Выявлены несекреторные эффекты АСС, которые и позволяют обосновать применение этих препаратов при ОП. К таким эффектам относятся: стимуляция синтеза кальцитонина, стабилизация клеточных мембран, снижение продукции ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а и других провоспалительных цитокинов, гастроинтестинальных пептидов, купирование окислительного стресса и повышение активности антиоксидантных систем за счёт увеличения синтеза супероксиддисмутазы, активации каталазы и снижения синтеза малонового диальдегида [22, 33].

В последнее время лечебная схема стала расширяться за счёт средств подавления медиаторов воспаления, применения препаратов реологического и гистопротективного действия [19, 38]. Антиоксиданты обладают выраженным мембранопротективным эффектом за счёт купирования ферментативных и неферментативных путей ПОЛ и повышения уровня антиоксидантной защиты, что приводит к ускорению демаркации и уменьшению объёма деструкции ПЖ, снижению частоты гнойно-септических осложнений [9, 10].

Большое значение имеет способ введения лекарственных средств. Неоспоримыми преимуществами обладает внутриартериальное введение в чревный ствол [39]. При использовании этого способа введения достоверно уменьшается выраженность ССВО [34], снижается частота гнойно-септических осложнений и

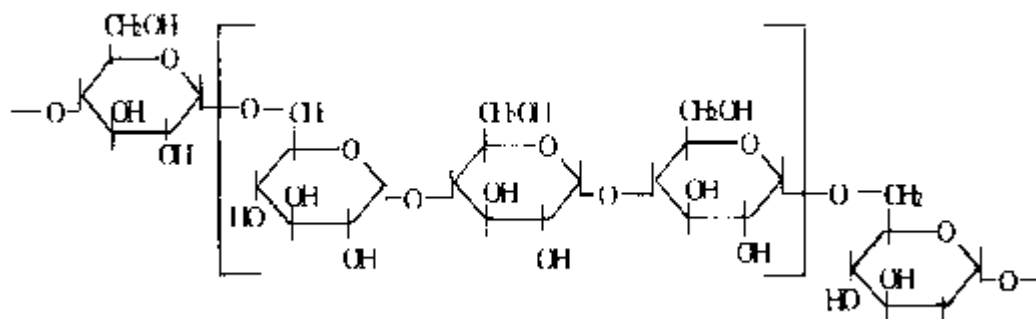
летальность [21]. По результатам рандомизированных исследований внутриартериальная инфузия становится стандартом лечения ОП.

Однако технология катетеризации чревного ствола и его ветвей требует наличия не только специально подготовленного высококвалифицированного персонала, но и сложной дорогостоящей аппаратуры, что значительно снижает возможность использования метода. Даже в столице нашей республики этот метод не всегда доступен. Альтернативой внутриартериальному введению может оказаться применение новых реологически активных препаратов, способных при внутривенном введении обеспечивать доставку целенаправленно действующих лекарственных средств в ПЖ даже в условиях выраженных микроциркуляторных расстройств [1, 25].

#### Материал и методы

Сравнительно недавно белорусскими учёными разработан препарат комплексного гемодинамического действия нового поколения “Ладпулин”, который создан на основе ферментативно – расщепляемого полисахарида пуллулана с использованием радиационно-химической модификации (5). Пуллулан получают микробиологически из сахарозы с использованием культуры *Aureobasidium pullulans*, штамм 97.

Структурная формула пуллулана:



Из ферментативной среды нативный пуллулан выделяют осаждением этиловым спиртом и подвергают очистке последовательным спиртовым переосаждением из 6% водных растворов. Молекулярная масса нативного пуллулана составляет несколько миллионов дальтон, поэтому его подвергают радиационно-химической деструкции, в результате которой происходит снижение молекулярной массы до  $62500 \pm 12500$  дальтон. Существенным преимуществом “Ладпулина” является то, что вследствие ферментативного расщепления макромолекул пуллулана по а (1 @ 4) гликозидным связям не происходит его накопления в организме, в отличие от кровозаменителей на основе декстрана и поливинилпирролидона.

В ходе радиолиза в молекулярных цепях пуллулана образуются а-оксикетонные и карбоксильные группы, которые участвуют в связывании и транспорте ковалентных низкомолекулярных соединений за счёт образования водородных связей [16]. Это наводит на мысль о возможности использования Ладпулина для направленного транспорта лекарственных средств в ишемизированные участки тканей ПЖ. Кроме того, проникновение низкомолекулярных лекарственных соединений в полимерную структуру Ладпулина может способствовать пролонгированию циркуляции необходимых лекарственных средств в крови.

Многие лекарственные средства, применяемые для лечения ОП в настоящее время, имеют короткий период полувыведения [12]. Так, период полувыведения

аналогов соматостатина составляет 90 минут. Концентрация апротинина и его производных (гордокс) после внутривенного введения быстро снижается из-за быстрого распределения в экстрацеллюлярном пространстве, период полувыведения из плазмы крови составляет около 150 мин. Использование Ладпулина как макромолекулярного «носителя», возможно, будет способствовать длительному поддерживанию достаточной концентрации данных лекарственных средств в плазме крови и улучшать их поступление в очаги поражения при остром панкреатите. Выявлены выраженные антицитоклиновые, антифосфолипидные и мембраностабилизирующие свойства у некоторых медикаментов, применяемых при лечении различных других заболеваний. Так, доказано, что на ключевые звенья патогенеза ОП влияют эмоксипин (антиоксидант, антигипоксикант, антиагрегант, стабилизатор мембран, ингибитор свободно-радикального каскада, ингибитор ФАТ, ингибитор фосфолипазы А2), лидокаин (ингибитор липолитической активности, ингибитор фосфолипазы А2), пентоксифиллин (корректор микроциркуляторных и реологических расстройств, ингибитор  $\alpha$ -ФНО).

Для выявления совместимости этих препаратов без образования продуктов химического взаимодействия в растворе Ладпулина и определения реологических свойств полученных смесей были проведены исследования в лаборатории НИИ ФХП БГУ (заведующая лабораторией Юркштович Т.Л.).

Исследованы следующие сочетания препаратов: 1) Ладпулин + октреотид, 2) Ладпулин + эмоксипин + лидокаин, 3) Ладпулин + гордокс + пентоксифиллин. Смеси готовились *ex tempore* и инкубировались в термостате в течение 30 минут при  $t$  36°C. Возможное образование продуктов химического взаимодействия лекарственных средств исследовалось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа Agilent 1100 (США). Детектирование выхода компонентов смеси осуществлялось фотодиодной матрицей, измерялась оптическая плотность ( $D$ , ед. оптической плотности) на выбранной длине волны монохроматора. Смеси после инкубации растворяли в полярном элюенте (ацетонитрил), в хроматографической колонке применяли неполярный сорбент силикагель с привитыми на его поверхность углеводородами – SilC18 (обращенно-фазовая адсорбционная хроматография).

Реологические свойства полученных смесей измеряли на ротационном вискозиметре Rheotest 2 (Германия). Ротационный вискозиметр Реотест-2 используется для определения вязкости ньютоновских жидкостей и проведения реологических исследований неньютоновских систем. Метод ротационной вискозиметрии состоит в измерении крутящего момента при круговом сдвиговом течении материала с постоянной скоростью в тонком кольцевом слое между двумя соосными цилиндрами. При этом один из них неподвижен, другой вращается вокруг оси. Динамическую вязкость  $h$  (Па\*с, паскаль-секунда) вычисляли по формуле  $h=t/g$ , где  $t$  – касательное напряжение (Па),  $g$  – скорость деформации сдвига (с-1) при течении исследуемой среды.

#### Результаты и обсуждение

При исследовании свежеприготовленной вводной смеси эмоксипин+лидокаин на хроматограмме отмечалось появление двух чётких обособленных пиков. В течение 20 суток контакта (температура комнатная) при повторном исследовании наблюдалось появление подобных по своим характеристикам (площадь под пиком, критерий разделения, время удерживания) пиков без появления дополнительных по сравнению

с исходной хроматограммой. Таким образом, установлено отсутствие химической реакции между лидокаином и эмоксипином, которая могла бы привести к образованию нового химического соединения или их разрушению (рис.1).

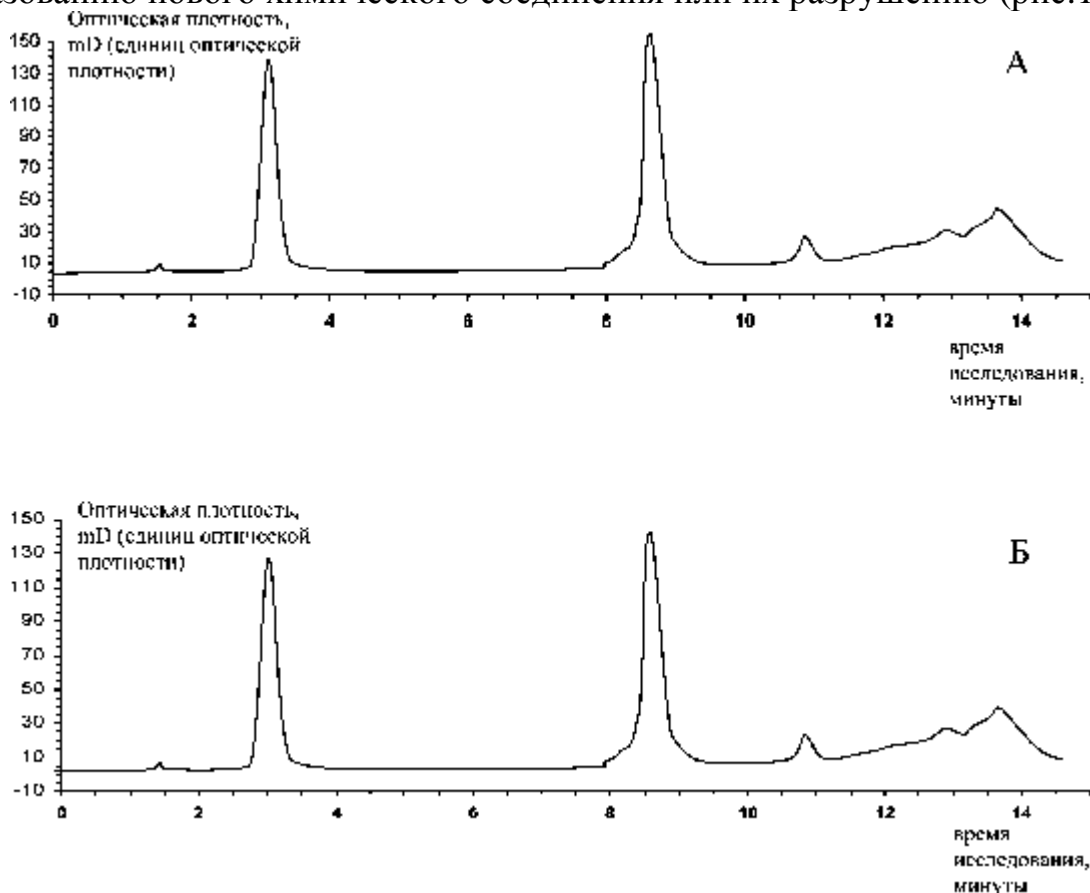


Рис.1. Хроматограммы водных смесей эмоксипин+лидокаин в момент приготовления (А) и через 20 суток (Б).

Подобные результаты получены при исследовании хроматограмм смеси пентоксифиллина и гордокса.

При исследовании графики изменения динамической вязкости ( $\eta$ , Па\*с) в зависимости от скорости деформации сдвига ( $\dot{\gamma}$ , с<sup>-1</sup>) установлено, что линии тренда исследуемых смесей не имеют существенных различий (рис. 2, 3).

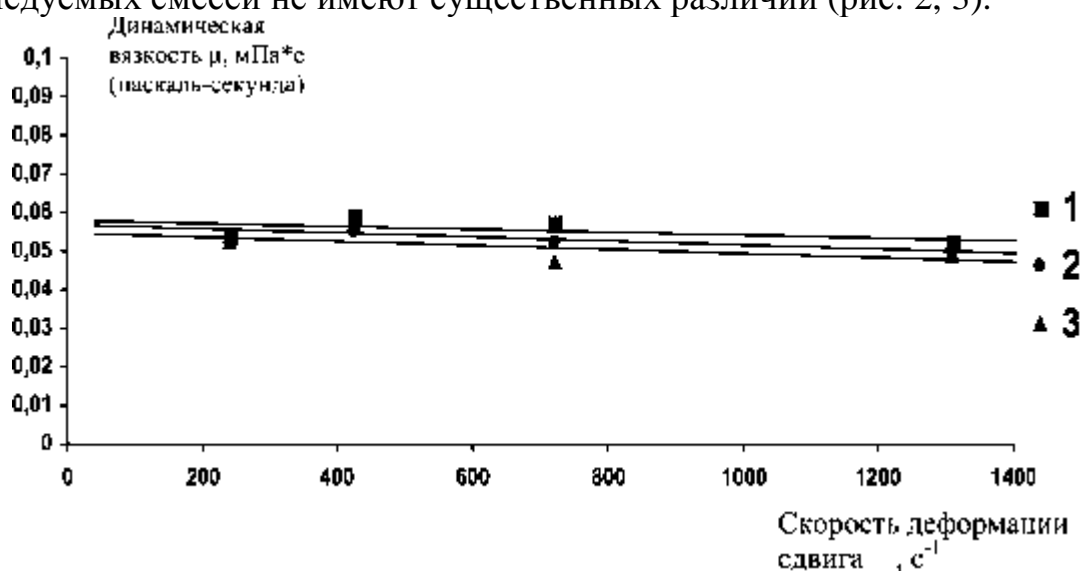


Рис 2. Реологические свойства ладпулина (1) и его смесей ладпу-лин+октреотид (2) и ладпулин+эмоксипин+лидокаин (3).

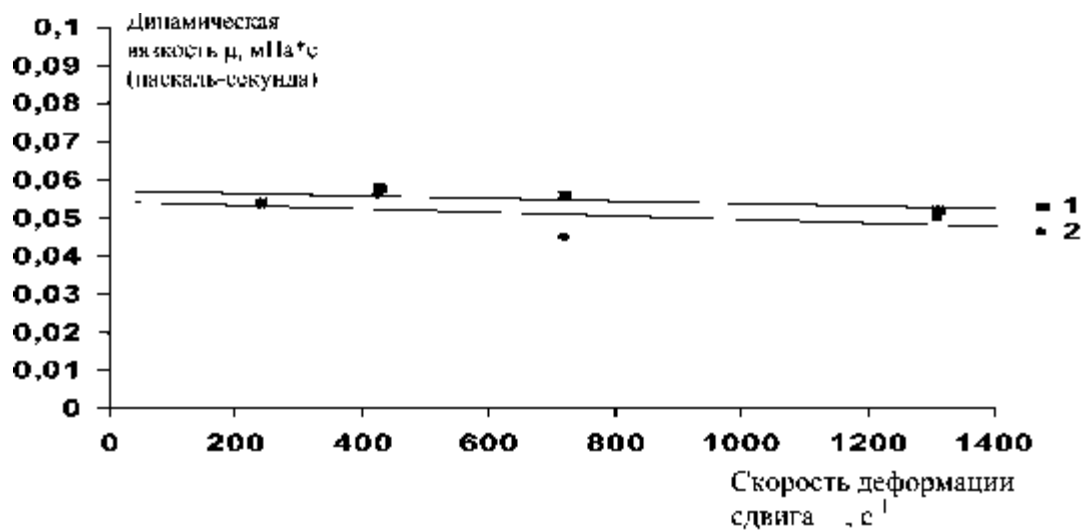


Рис 3. Реологические свойства ладпулина (1) и его смеси ладпулин+гордокс+пентоксифиллин (2).

Как следует из подобия приведенных графиков, изменения вязкости изучаемых смесей по сравнению с таковой у чистого ладпулина отсутствуют. При хранении в течение 10 суток не было отмечено так же расслоения или выпадения осадка.

Ладпулин и полученные смеси имели значения pH в пределах 5.2-5.45, при хранении в течение 10 суток значение pH не изменилось.

Следует отметить, что по некоторым своим свойствам Ладпулин превосходит препараты на основе декстрана и гидроксиэтилкрахмала. Радиационно-химическая модификация существенно улучшает реологические свойства макромолекул пуллулана. Так, препарат ликвидирует спазм периферических сосудов, повышает суспензионную устойчивость крови, уменьшает её вязкостные характеристики, обладает выраженными антиадгезивным и антиагрегационным действием на тромбоциты, активизирует микроциркуляцию и усиливает тканевой кровоток, нормализует процессы ПОЛ, не накапливается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Таким образом, Ладпулин сам по себе способен влиять на ключевые звенья патогенеза ОП. Целесообразность использования указанных свойств Ладпулина при ОП обосновывается тем, что при выраженных расстройствах микроциркуляции в ПЖ лекарственные средства практически не проникают в поражённые ткани ПЖ, что резко снижает их эффективность.

Полученные результаты делают возможным и целесообразным изучение эффективности применения указанных смесей препаратов при лечении острого панкреатита у лабораторных животных.

#### Выводы

1. Для обеспечения патогенетически обоснованного лечебного эффекта при ОП необходимо улучшить кровоток в микроциркуляторном русле при одновременном пролонгировании действия лекарственных средств в системном и органном кровотоке.

2. При изучении водных смесей эмоксипина и лидокаина, пентоксифиллина и гордокса признаков их химического взаимодействия не выявлено.

3. Совмещение эмоксипина, пентоксифиллина, лидокаина, гордокса с ладпулином не приводит к изменению его вязкостных характеристик и уровня pH.

#### Литература

1. Багненко, С. Ф., Толстой, А. Д. Острый панкреатит. Протоколы диагностики и лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2006. Т. 11. № 1. С. 60 – 66.

2. Бебуришвили, А. Г., Михин, С. В., Спиридонов, Е. Г. Клиническая эффективность сандостатина и октреотида в хирургической панкреатологии // Хирургия. 2002. № 10. С. 50 – 52.
3. Благовестнов, Д. А., Хватов, В. Б., Упырёв, А. В. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений // Хирургия. 2004. № 5. С. 68 – 75.
4. Бородин, Ю. И., Васильева, М. Б., Ларионов, П. М. Гемолимфомикроциркуляторное русло поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 11. № 4. С. 478 – 480.
5. Временная фармакопейная статья “Ладпулин”. МЗ РБ, фармакопейный комитет. Минск, 2000. 546 с.
6. Герасимчук, Л. А., Спас, В. В., Шапель, И. А. Интенсивная терапия больных с острым деструктивным панкреатитом в условиях многопрофильной больницы // Медицинские новости. 2005. № 7. С. 64 – 66.
7. Есепкин, А. В., Кондратенко, Г. Г., Мельнова, Н. И. Первый опыт применения дезинтоксикационного кровезаменителя «Микродез» у больных острым панкреатитом // Медицинский журнал. 2005. № 2. С. 53 – 54.
8. Ким, В. Л., Хакимов, М. Ш. Оптимизация лечения острого деструктивного панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11. № 1. С. 72 – 76.
9. Кузнецов, Н. А., Родоман, Г. В., Бронтвейн, А. Г. Лечение больных панкреонекрозом // Хирургия. 2004. № 12. С. 22 – 27.
10. Кузнецов, Н. А., Родоман, Г. В., Бронтвейн, А. Г. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом // Хирургия. 2005. № 3. С. 36 – 39.
11. Леонович, С. И., Ревтович, М. Ю., Чумаков, В. Н. Влияние октреотида на перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом // Рецепт. 2003. № 3. С. 112 – 115.
12. Машковский, М. Д. Лекарственные средства в 2т. // Харьков, 1997. Т. 2.
13. Миронов, А. С. Этиология и патогенез острого панкреатита // Хирургия. 2004. № 8. С. 72 – 75.
14. Мосоян, С. С., Шугаев, А. И., Чуянова, Е. В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ферментативной фазе острого панкреатита // Вестник хирургии. 2006. Т. 165. № 6. С. 93.
15. Ревтович, М. Ю. Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита // Белорусский медицинский журнал. 2003. № 3. С. 94 – 97.
16. Рингсдорф, Г., Шмидт, Б. Системы полимерных носителей лекарств // Журнал Всесоюзного химического общества им. Менделеева. 1987. № 5. С. 487 – 501.
17. Сажин, В. П., Авдовенко, А. Л., Юришев, В. А. Принципы дифференцированного лечения острого панкреатита // Вестник хирургии. 2004. Т. 163. № 1. С. 56 – 59.
18. Сотниченко, Б. А., Салиенко, С. В., Маркелова, Е. В. Деструктивный панкреатит: профилактика и лечение гнойно-септических осложнений // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11 № 1. С. 67 – 71.
19. Староконь, П. М., Дмитриев, Н. В., Масляков, В. В. Применение рекомбинантной супероксиддисмутазы в комплексном лечении острого панкреатита // Анналы хирургии. 2006. № 6. С. 28 – 30.



20. Толстой, А. Д., Багненко, С. Ф., Красногоров, В. Б. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения // Хирургия. 2005. № 7. С. 19 – 23.
21. Федорук, А. М. Острый некротизирующий панкреатит: сравнительная характеристика использования панкреатопротекторов и традиционной терапии // Медицина. 2006. № 2. С. 31 – 33.
22. Филимонов, М., Бурневич, С., Кирсанов, К. Острый панкреатит: эпидемиология и лечение в мегаполисе // Врач. 2006. № 7. С. 57 – 60.
23. Шабанов, В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита // Вестник РАМН. 2003. № 9. С. 44 – 47.
24. Шотт, А. В., Леонович, С. И., Кондратенко, Г. Г. Эволюция методов лечения острого панкреатита // Здоровоохранение. 2006. № 12. С. 40 – 46.
25. Ярема, И. В. Современные подходы к лечению острого панкреатита // Фарматека. 2004. № 3/4. С. 45 – 51.
26. Ammori, BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis // Pancreas. 2003. № 26(2). P. 122 – 129.
27. Cuthbertson, CM, Christophi, C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis // Br J Surg. 2006. № 93(5). P. 518 – 530.
28. Dugernier, T, Reynaert, M, Laterre, PF. Early multi-system organ failure associated with acute pancreatitis: a plea for a conservative therapeutic strategy // Acta Gastroenterol Belg. 2003. № 66(2). P. 177 – 183.
29. Granger, J, Remick, D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators // Shock. 2005. № 24(1). P. 45 – 51.
30. Lankisch, PG, Lerch, MM. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now? // Dig Dis. 2006. № 24(1-2). P. 148 – 159.
31. Lefter, LP, Dajbog, E, Scripcariu, V. Safety and efficacy of conservative management in acute severe pancreatitis // Chirurgia (Bucur). 2006. № 101(2). P. 135 – 139.
32. Mikami, Y, Takeda, K, Omura, N. New strategy for acute necrotizing pancreatitis: Continuous Regional Arterial Infusion (CRAI) therapy // Roczn Akad Med Bialymst. 2005. № 50. P. 101 – 105.
33. Nikou, GC, Giamarellos-Bourboulis, EJ, Grecka, P. Effect of octreotide administration on serum interleukin-6 (IL-6) levels of patients with acute edematous pancreatitis // Hepatogastroenterology. 2004. № 51(56). P. 599 – 602.
34. Ohmoto, K, Yamamoto, S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications // Hepatogastroenterology. 2005. № 52(64). P. 990 – 994.
35. Papachristou, GI, Papachristou, DJ, Avula, H. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response // Pancreatology. 2006. № 6(4). P. 279 – 285.
36. Runzi, M, Niebel, W, Goebell, H. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses // Pancreas. 2005. № 30(3). P. 195 – 199.
37. Sathyanarayan, G, Garg, PK, Prasad, H. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis // J Gastroenterol Hepatol. 2007. № 22(4). P. 550 – 554.
38. Shi, C, Andersson, R, Zhao, X. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction // Pancreatology. 2005. № 5(4-5). P. 492 – 500.

39. Takeda, K, Takada, T, Kawarada, Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006. № 13(1). P. 42 – 47.
40. Takeda, K, Mikami, Y, Fukuyama, S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis // Pancreas. 2005. № 30(1). P. 40 – 49.
41. Uslu, H, Varoglu, E, Balik, A. Scintigraphic evaluation of acute pancreatitis patients with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-labelled leukocytes // Nucl Med Commun. 2007. № 28(4). P. 289 – 295.
42. Yasuda, T, Ueda, T, Takeyama, Y. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis // Pancreas. 2006. № 33(4). P. 359 – 363.
43. Zhang, XP, Wang, L, Zhang, J. Study progress on mechanism of severe acute pancreatitis complicated with hepatic injury // J Zhejiang Univ Sci B. 2007. № 8(4). P. 228 – 236.