

## Проблемные вопросы диагностики тяжелых форм острого панкреатита и прогнозирования его течения

В.Г.ФИРСОВА, В.В.ПАРШИКОВ

### The problem questions of diagnostic and prognosis in severe acute pancreatitis

V.G.FIRSOVA, V.V.PARSHIKOV

Нижегородская государственная медицинская академия

Проблема лечения острого панкреатита (ОП) в настоящее время далека от разрешения [2, 9, 28]. Основные трудности представляет оказание помощи больным с тяжелыми формами заболевания [3, 8, 9, 11, 15]. Несмотря на успехи диагностики, интенсивной терапии, совершенствование методов хирургического лечения, летальность в данной категории лиц остается очень высокой [3, 15, 22].

Патогенез ОП сложен и нуждается в дальнейшем изучении [34]. Различные механизмы приводят к однотипному повреждению клеток поджелудочной железы [34]. Ступенями данного процесса являются интрацеллюлярная активация протеолитических ферментов, эластазы и фосфолипазы А<sub>2</sub>, выброс интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухолей, дополнительная экспрессия генов синтеза цитокинов, опосредованная нуклеарным фактором транскрипции κВ, повреждение базальной мембраны эндотелия матричной металлопротеиназой-9 нейтрофилов и закономерная несостоятельность ряда эндотелиальных барьеров, миграция компонентов крови в интерстициальное пространство и повреждение легких, миокарда [32, 34, 44]. Ранние жизнеугрожающие осложнения непосредственно связаны с развитием системной воспалительной реакции, появление поздних отражает фазовое течение заболевания. До настоящего времени механизмы, ответственные за системные проявления ОП, раскрыты недостаточно [34]. Основной причиной летальности в ранние сроки признают полиорганную недостаточность, в поздние – ведущие места занимают гнойно-септические осложнения [3].

В целом ряде исследований показано, что адекватная оценка тяжести состояния больного на момент поступления в стационар и прогнозирование течения ОП приводят к достоверному снижению летальности [2, 29, 83]. Раннюю госпитализацию пациентов в реанимационное отделение и осуществление всего комплекса мероприятий интенсивной терапии ассоциируют с определенными успехами в лечении данного заболевания [11].

Ведение данной категории больных представляет собой целый комплекс проблем. Рутинный подход к лечебно-диагностической программе приводит к

колоссальным и необоснованным финансовыми затратам, клинический эффект в целом ряде случаев не оправдывает ожиданий, полипрагмазия не оставляет резервов для адекватного оказания помощи в последующих фазах патологического процесса. Во многих работах приведены данные неоднозначной эффективности использования ингибиторов протеолиза, антибиотиков, блокаторов секреции. Например, действие октреотида подтверждено в эксперименте, но в его ходе препарат вводили в очень высоких дозах (250-350 мкг/кг) до развития клинической картины ОП (первые 5-7 мин. после инициации ОП трипсином) или до воздействия этиологического фактора (за 15 мин. до начала эксперимента) [6, 25]. В крупном клиническом исследовании приведены сведения о том, что эффективность октреотида при деструктивном панкреатите с позиций доказательной медицины полностью отсутствует [92].

С другой стороны, раннее применение антибиотиков последних поколений, использование мощных антигипоксантов, высоких доз современных ингибиторов секреции, средств нутриционной поддержки представляется патогенетически обоснованным в тех случаях, когда это действительно необходимо [34]. Поэтому значение ранней диагностики тяжелых форм ОП и прогнозирования его течения трудно переоценить.

Идентифицировать варианты развития заболевания возможно по клиническим данным, используя маркеры повреждения поджелудочной железы и характеристики воспалительного ответа организма [55]. Возраст пациента свыше 55 лет соотносят с более тяжелым течением ОП, что может быть связано с увеличением количества сопутствующих заболеваний и их декомпенсацией [52, 53, 60, 73]. Ожирение также относят к факторам риска неблагоприятного течения болезни. По данным мета-анализа установлено, что у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> чаще развиваются системные и местные осложнения, хотя прямого влияния на смертность выявлено не было [74, 87]. Предполагают, что при ожирении имеет место неадекватный иммунный ответ на повреждение поджелудочной железы [79]. По другим данным, связь между высоким ИМТ и уровнями провоспалительных

и противовоспалительных цитокинов отсутствует [76]. Большинство клиницистов рассматривают ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> как предиктор тяжести течения заболевания [44, 55, 63, 65]. Однозначного влияния этиологии ОП на его течение и исход выявлено не было, хотя есть указания на более высокую летальность при идиопатическом панкреатите [43, 59, 88]. Пол больного не имеет определяющего значения для исхода заболевания [47, 70].

Важным прогностическим фактором тяжелого панкреатита является полиорганная недостаточность, имеющая место на момент доставки пациента в стационар [26, 64, 71, 80, 81]. Это нашло свое отражение и в классификации заболевания (Атланта, 1996). Показано, что оценка тяжести ОП по клиническим критериям (шок, одышка, олигоанурия, психоневротический синдром, повышенная кровоточивость, лихорадка) имеет чувствительность 54,7%, специфичность 93,0% и положительную прогностическую ценность 77,1%. При учете данных осмотра (кожные знаки, наличие инфильтрата) чувствительность оценивают около 69,3%, специфичность – 79,5%, а положительную прогностическую ценность – на уровне 77,1% [54]. Оценка только клинических признаков не является надежной для прогнозирования тяжести течения ОП, однако эти критерии необходимо использовать при отборе пациентов для госпитализации в отделение интенсивной терапии [24, 62].

Многофакторные оценочные шкалы, такие как APACHE II, Ranson, Imrie, SOFA, Glasgow, шкала тяжести физиологического состояния, японская шкала и другие обладают сравнимой и высокой точностью в прогнозировании тяжести ОП. Преимуществом первой является возможность использования в течение первых 24 часов, при этом высокие баллы коррелируют с наибольшей летальностью [46, 65, 73]. Тем не менее, шкала APACHE II в первые сутки болезни имеет положительную прогнозирующую ценность 43% и отрицательную прогнозирующую ценность 86% для тяжелого острого панкреатита, а ее ценность в дифференцировании интерстициальной и некротической форм низка [50, 72]. Если оценка по APACHE-II увеличивается в течение первых 48 часов, это позволяет предположить развитие тяжелого панкреатита, а при уменьшении показателей вероятнее легкое течение заболевания [44, 67]. Шкалу Ranson в течение многих лет используют для определения тяжести ОП. Однако для этого необходимо 48 часов, что ограничивает применение данной шкалы при поступлении. Мета-анализ 110 исследований о клиническом использовании шкалы Ranson показал, что ее прогностическая ценность в отношении ОП сопоставима с клиническим суждением врача [54].

Существуют и более простые шкалы, включающие, например, азот мочевины крови >250 мг/л, ЛДГ >900 МЕ/л и наличие некроза ПЖ по данным КТ с контрастным усилением. Подсчет указанных выше по-

казателей, наличие каждого из которых обозначается за 1, позволяет выделить при поступлении наиболее тяжелых больных; это сравнимо по эффективности с многофакторными шкалами [90].

Для верификации тяжелого ОП используют ряд биохимических, серологических показателей. Активность  $\alpha$ -амилазы и панкреатической липазы в плазме крови не коррелирует с тяжестью ОП [32, 33, 44, 98, 99]. Представляется логически обоснованным использование гематокрита (Ht), так как секвестрация жидкости из сосудистого русла под воздействием воспалительных медиаторов играет важную роль в патогенезе заболевания. Уровень Ht 44% и более на момент поступления и неудача его снижения в течение 24 часов ассоциированы с развитием некротического панкреатита и органной дисфункции [49]. Сокращение внутрисосудистого объема, которое может быть обнаружено по увеличению уровня Ht, приводит к уменьшению перфузии ПЖ и усугублению некротических изменений. Кроме того, отсутствие гемоконцентрации при поступлении делает диагноз панкреонекроза маловероятным (отрицательная прогностическая ценность 96%) [56, 70].

Учитывая то, что патогенез заболевания прямо связан с цитокиновой реакцией организма, предложено определять концентрации провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [34]. Повышение уровней и того и другого типов цитокинов происходит рано и сохраняется в течение нескольких дней в системной циркуляции. Высокие концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ИЛ-1ra, TNF- $\alpha$  указывают на тяжелое течение панкреатита, хотя и не могут являться предикторами летального исхода у конкретного пациента [48, 51, 97]. Увеличение сыровоточного ИЛ-15 является прогностическим фактором смерти больного с тяжелым ОП [89].

Среди маркеров воспаления при деструктивном панкреатите отмечено повышение уровней эластазы гранулоцитов [57, 91]. Указанный показатель предложен в качестве маркера некротического панкреатита, его динамика опережает изменения уровня C-реактивного белка (СРБ) [91]. Комплекс эластазы и  $\alpha$ 1-антитрипсина расценивают как показатель тяжести ОП, высокие уровни ассоциируют с некрозом, осложнениями и летальностью [57]. Повышение уровня пептида активации трипсиногена также относят к ранним признакам тяжести ОП [58, 78]. Фосфолипаза A2 состоит из двух групп (панкреатическая и внепанкреатическая). Прогностическое значение имеет только первая, которая существует в виде проэнзима и активируется трипсином. Высокие значения фосфолипазы A2 (каталитически активной, терморезистентной формы) при ОП в первые сутки отражает риск развития жизнеугрожающих осложнений - ранних (шок, респираторные проблемы) и поздних (сепсис) [41].

Снижение активности глутатион-пероксидазы (ГП) и сыровоточной концентрации селена отражает

депрессию системы антиоксидантной защиты, истощение ее резервов как результат избыточной активации перекисного окисления липидов, оксидативного стресса [77, 97]. Эти изменения ассоциируют с тяжестью ОП [97]. Указанную динамику ГП с одновременным повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-18 относят к прогностически неблагоприятным критериям течения ОП [77, 97]. Многие исследователи сообщают о большом значении определения концентраций продуктов ПОЛ – конъюгированных диенов, малонового диальдегида, перекисей липидов [3, 77, 97].

К другим прогностическим критериям тяжелого течения ОП относят высокие уровни трипсиногена 2 и трипсин 2- $\alpha$ 1 антитрипсина, сывороточного амилоида А, продуктов протеолиза  $\alpha$ 2-макроглобулина, СРБ, неоптерина, активность сериновой протеиназы, металлопротеиназ 2 и 9 [37, 45, 61, 93, 96]. Особого внимания заслуживает исследование последних, роль которых в патогенезе ОП в последнее время активно изучают [96].

Из множества вышеперечисленных лабораторных тестов большинство до настоящего времени не является доступным к повседневному использованию в практике. Для широкого клинического применения возможно только определение СРБ, но максимальная концентрация указанного острофазового белка достигается лишь спустя 48 часов от начала заболевания [38, 75, 99]. Поэтому для ранней диагностики данный показатель подходит ограниченно. Уровень СРБ в плазме больший, чем 150 мг/л в пределах первых 72 ч болезни, коррелирует с присутствием некроза с чувствительностью и специфичностью свыше 80% [27, 44]. Есть сообщения о более раннем успешном применении указанного теста, а также сывороточного ферритина (СФ) [23]. Авторы применяли данный анализ с первых по 10-е сутки заболевания, что позволило достоверно дифференцировать интерстициальный панкреатит и некротический, а также стерильный и инфицированный [23]. Однако исследование проведено в 2-х центрах, нет сведений о рандомизации, количество наблюдений небольшое. Исследователи не сообщают, как верифицировали некроз и инфицирование, хотя эти данные приведены со сроков заболевания 6-72 часа. В данной работе исследователи подчеркивают, что каждой морфологической форме соответствуют определенные уровни СРБ и СФ. В целом в первые сутки развития ОП в плане диагностики тяжелых форм болезни наиболее информативно исследование азота мочевины крови, креатинина, гематокрита, металлопротеиназы-9, сывороточного амилоида А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, трипсиногена 2 и трипсин 2- $\alpha$ 1 антитрипсина.

Тяжесть ОП во многом определяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [7, 20]. Эффективность тех или иных лечебных мероприятий в ряде случаев также оценивают по его динамике [7, 20].

Для оценки степени выраженности ЭИ в клинической практике широкое распространение получило измерение концентрации молекул средней массы (МСМ) [3]. Последние представляют собой продукты протеолиза в поврежденных тканях с молекулярной массой 500-5000 Да. Они гетерогенны по химическому составу и включают пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминоксахара, полиамины, многоатомные спирты и другие. В ряде исследований показана прямая корреляция между объемом некротического поражения ПЖ и уровнем МСМ [2, 31].

Указанный показатель чаще используют для прогнозирования осложненного течения панкреонекроза, а не для первичной оценки тяжести процесса [17]. Тест информативен после 72 часов болезни и требует исследования в динамике [17].

Важнейшую роль в оценке выраженности и агрессивности деструктивных процессов в ПЖ играют лучевые методы обследования [1, 13, 35, 36]. Среди них ведущее место разделяют ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография с контрастным усилением (КТ). УЗИ является наиболее простой в исполнении, доступной, высокоинформативной и неинвазивной диагностической методикой. Традиционная трансабдоминальная ультрасонография отличается высокой чувствительностью в выявлении признаков ОП и относительно низкой специфичностью в дифференцировании его отечной и деструктивной форм [84]. Однако УЗИ с контрастным усилением сравнимо с КТ в верификации диагноза панкреонекроза и прогнозировании его клинического течения [85].

Ультрасонография помогает ответить на большинство вопросов при ОП билиарной этиологии и выбрать необходимую тактику для восстановления проходимости желчевыводящих путей [21]. Ведущая роль принадлежит УЗИ в сложных клинических случаях, у лиц, находящихся в критическом состоянии [35]. Однако прогностическое значение метода окончательно не определено. Эндоскопическому УЗИ также придают большое значение в определении этиологии панкреатита [82, 94, 40].

Применение КТ в России ограничено недостаточной оснащенностью стационаров, оказывающих экстренную хирургическую помощь. За рубежом это стандартный метод обследования при тяжелом ОП [69]. Разработанный E.J.Balthazar на основании данных КТ индекс тяжести применяется при прогнозировании течения заболевания. У пациентов с высоким индексом вероятность возникновения осложнений составляет 92%, а летального исхода – 17%, в то время как при низком – 2 и 0%, соответственно [42]. Расчет указанного индекса базируется на визуализации девитализированных областей в ПЖ, а также их протяженности. Однако имеются работы, где подчеркивается наибольшее значение не размера некроза как такового, а его анатомического расположения. Установлено, что при локализации основных зон нежизнеспособной

паренхимы в головке высока вероятность тяжелого течения с различными осложнениями, в то время как при поражении хвоста железы развитие обширного парапанкреатита не характерно [10, 66]. Формирование панкреонекроза происходит не одномоментно, наиболее характерные и значимые изменения определяются при КТ после 3-х суток от начала заболевания. В эти сроки информативность данного метода достигает 85-90% [1]. Таким образом, при поступлении обоснованно использовать КТ с целью дифференциальной диагностики ОП от другой тяжелой острой патологии брюшной полости. В дальнейшем контрастное КТ-исследование позволяет уточнить объем поражения ПЖ и забрюшинной клетчатки, что имеет первостепенную важность не только для прогнозирования течения болезни, но и для планирования возможного объема оперативного вмешательства [1, 14, 19, 42].

Магнитно-резонансная томография обладает рядом преимуществ по сравнению с КТ, практически не уступая последней в чувствительности, специфичности и точности [16]. Способ может быть информативнее в диагностике нарушения целостности Вирсунгова протока, камней холедоха, а также таких поздних осложнений панкреонекроза, как внутренние панкреатические свищи, кровотечения из формирующихся псевдокист [47]. Исследование не сопровождается радиационной нагрузкой, выполнимо у пациентов, не переносящих йодсодержащие контрастные вещества. Метод позволяет на самых ранних стадиях верифицировать некроз, оценить его локализацию и распространенность, что имеет первостепенное значение в определении тяжести и прогноза заболевания [39, 68, 86, 95].

### Заключение

В настоящее время не существует какого-либо одного метода, позволяющего однозначно выделить группу лиц с агрессивным, потенциально летальным течением ОП. Не исключено, что этому способствует

чрезвычайная вариабельность развития данного заболевания, гетерогенность этой категории пациентов, различие этиологических факторов [5]. Вполне вероятно, что определенную роль в этом может играть генетический полиморфизм [4]. Варианты заболевания отличаются как в клинике, так и в эксперименте [5, 25]. Возможно, верификация различных патогенетических вариантов ОП и прогнозирование его осложнений и исходов потребует разных подходов как в лабораторной диагностике, так и в методах медицинской визуализации.

Тем не менее, на современном этапе существует весьма внушительный арсенал диагностических средств и методик, позволяющий выделить группу пациентов с тяжелым течением ОП. Среди них нет единственного универсального способа, однозначно определяющего во всех случаях, как будет развиваться патологический процесс в дальнейшем. Представляется рациональным использование всего комплекса диагностических мероприятий, каждое из которых в движении от простого к сложному будет отвечать на конкретный вопрос. В совокупности это позволит правильно оценить тяжесть заболевания и прогноз, избежав при этом шаблонного подхода. Решить данную задачу особенно сложно из-за предельно сжатых сроков обследования и необходимости сочетания ряда высокотехнологичных методов [34].

Известным противоречием является то, что информативность большинства методик максимальна к исходу вторых суток заболевания, в то время как эффективность интенсивной терапии с целью прерывания патологического процесса наивысшая в 1-2-е сутки [12, 18, 32]. Проблема ранней диагностики тяжелых форм ОП, а следовательно, и его эффективного лечения актуальна, и в настоящее время далека от разрешения [11, 30]. Необходимо продолжение фундаментальных научных изысканий, а также многоцентровых рандомизированных клинических исследований в данной области.

### Список литературы

1. *Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е. и др.* Принципы лучевой диагностики гнойно-некротического парапанкреатита. Тез. докл. XVI международного конгресса хирургов - гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". Екатеринбург 2009. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ekat2009.pdf>.
2. *Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В.* Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. М. Граница 2007: 390.
3. *Винник Ю.С., Савченко А.А., Теплякова О.В. др.* Коррекция нарушений перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2009; 1(2): 8-13.
4. *Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В., Титова Н.М.* Участие мутантных генов в патогенезе острого идиопатического панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011; 3(4): 446-449.
5. *Вискунов В.Г., Асатрян А.А., Проценко С.И.* Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011; 1(4): 135-139.
6. *Вискунов В.Г., Федоренко В.Н., Проценко С.И.* Роль поджелудочной железы в развитии реакции ограниченного протеолиза. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 4(3): 425-427.
7. *Власов А.П., Григорьева Т.И., Лещанкина Н.Ю., Начкина Э.И., Арсентьев И.Н., Кирпичников А.А., Нынь Е.М.* Коррекция патологических изменений системы гемо-

- стаза при синдроме эндогенной интоксикации. Вестник новых медицинских технологий 2009; 4(16) 83-84.
8. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения. Анналы хирургической гепатологии 2007; 2(12): 46-51.
  9. Гальперин Э. И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза. Хирургия 2003; 3: 55-59.
  10. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Шефер А.В. и др. Парапанкреатит: прогноз распространенности воспалительных изменений и предупреждение их дальнейшего развития. Тез. докл. XVII международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". Уфа 2010. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ufa2010.doc>.
  11. Гольцов В.Р. Диагностика и лечение острого панкреатита в ферментативной фазе заболевания. Дисс. докт. мед. наук. СПб 2006: 393.
  12. Дегтярев О.Л., Давыденко А.В., Турбин М.В. и др. Диагностика и лечение деструктивных форм острого панкреатита. Тез. докл. форума "Пироговская хирургическая неделя". Санкт-Петербург 2011.
  13. Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Шрамко А.Л. Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе. Анналы хирургической гепатологии 2005; 3(10); 89-94.
  14. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамшвили В.Ш., Шефер А.В., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ – признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии 2009; 4(14).
  15. Зубарев П.Н., Косачев И.Д., Паскарь Т.В. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина (11) 2009; 4: 161-168.
  16. Кузин В.М., Белова И.Б., Китаев В.М. Высокопольная МРТ и СКТ в диагностике острого панкреатита. Медицинская визуализация 2007; 2: 24-33.
  17. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. и др. Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом. Хирургия 2005; №11: 32-36.
  18. Лысенко М.В., Девятков А.С., Урсов С.В. и др. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. М.: Литтерра 2010: 192.
  19. Максимова М.А., Филимонов М.И., Кармазановский Г.Г. Возможности компьютерной томографии в оценке степени тяжести острого панкреатита и прогнозирования его исхода. Медицинская визуализация 2010; 1: 130-132.
  20. Начкина Э.И., Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Арсентьев И.Н. Токсические поражения легких и сердца при остром панкреатите и их коррекция. Медицинский альманах 2010; 1: 159-161.
  21. Паршиков В.В., Фирсова В.Г., Градусов В.П., Теремов С.А., Ротков А.И. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита. Точка зрения хирурга. Медицинский альманах 2011; 5(18): 266-269.
  22. Паскарь С.В., Зубарев П.Н. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2010; 1(29): 51-56.
  23. Пацай Д.И., Блахов Н.Ю. Диагностическая и прогностическая значимость С-реактивного белка и сывороточного ферритина при остром панкреатите. Военная медицина 2008; 4: 32-36. Available from: <http://www.bsnu.by>.
  24. Подолинский С.Г., Становенко В.В., Мартов В.Ю. Алгоритм лечения тяжелого панкреатита Тез. докл. 16 между. конгр. хирургов - гепатологов. 2009. 17-19 сентября. Екатеринбург 2009. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ekat2009.pdf>.
  25. Проценко С.И., Вискунов В.Г., Надеев А.П., Федоренко В.Н. Морфологические изменения поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите и при применении комплекса «сандостатин и антисыворотка к змеиному яду гадюки обыкновенной». Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 3(3): 218-221.
  26. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М.: Профиль; 2007; 336с.
  27. Рубцов М.А., Абдуллаев Я.П., Галеев Ш.И. Сывороточные маркеры в диагностике тяжелого панкреатита. Тез. докл. форума "Пироговская хирургическая неделя". 2011. Санкт-Петербург 2011.
  28. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы. Анналы хирургии 2003; 1: 12-20.
  29. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века, М: Литтерра 2006: 176.
  30. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии. Consilium Medicum 2009; 9(2): 367.
  31. Сыромятникова Е.Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите. Клиническая и лабораторная диагностика 2000; 10: 15.
  32. Толстой А.Д. Острый панкреатит. Трудности, возможности, перспективы. Клинические лекции. СПб: Предприятие СПб Союза художников 1997: 140.
  33. Топузов Э.Г., Галеев Ш.И., Рубцов М.А. и др. К вопросу о значимости сывороточной амилазы в диагностике панкреонекроза. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии Приложение 2009; 1(25): 769.
  34. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации. Современные технологии в медицине 2011; 2: 127-134.
  35. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П., Артифкесова А.А., Потехина Ю.П. Опыт применения ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике сложных случаев неотложной хирургии (мезентериальный тромбоз, деструктивный панкреатит). Современные технологии в медицине 2011; 4: 102-106.
  36. Фельдшеров М.В., Hudнов Н.В. Лучевая диагностика острого панкреатита, его форм и исходов. Медицинская визуализация 2011; 1: 129-130.
  37. Шевченко В.П., Сизоненко Е.В., Гордова А.М. Экспресс-диагностика острого панкреатита. Проблемы общей хирургии. 2007; 2: 15-16.
  38. Al-Bahrani A.Z., Ammori B.J. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. Clin Chim Acta 2005; 362(1-2): 6-48.
  39. Amano Y., Oishi T., Takahashi M. et al. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. Abdom Imaging 2001; 26: 59-63.
  40. Ardengh J.C., Malheiros C.A., Rahal F. et al. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in

- patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(1): 27-31.
41. *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(3): 293-7.
  42. *Balthazar E.J.* Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(6): 1199-209.
  43. *Bank S., Singh P., Pooran N., Stark B.* Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 50-60.
  44. *Banks P.A., Martin L., Freeman M.L.* Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.
  45. *Bisaro de Lorenc L., Ramos A.M., Sanchez M.C. et al.* Structural evaluation of plasma alpha2-macroglobulin in acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(11): 1183-9.
  46. *Blum T., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. et al.* Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol* 2001; 1: 237-41.
  47. *Bo Xiao, Xiao-Ming Zhang.* Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis. *World J Radiol* 2010; 2(8): 298-308.
  48. *Brivet F.G., Emilie D., Galanaud P.* Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 749-55.
  49. *Brown A., Baillargeon J.D., Hughes M.D. et al.* Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol* 2002; 2: 104-7.
  50. *Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Vlachonikolis I.G. et al.* Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 331-5.
  51. *Chen C.C., Wang S.S., Lee F.Y. et al.* Serum markers in the early assesment of severity of acute pancreatitis: which is the most useful? *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 439-441.
  52. *Company L., Saez J., Martinez J. et al.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 144-8.
  53. *Connor S., Ghaneh P., Raraty M. et al.* Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy. *Br J Surg* 2003; 90: 1542-8.
  54. *De Bernardinis M., Violi V., Roncoroni L. et al.* Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27(10): 2272-83.
  55. *Derveniz C.* Assessments of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference report. *JOP* 2000; 1: 178-182.
  56. *Gardner T.B., Olenec C.A., Chertoff J.D. et al.* Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship. *Pancreas* 2006; 33(2): 169-73.
  57. *Gross V., Scholmerich J., Leser H.G. et al.* Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990; 35(1): 97-105.
  58. *Gudgeon A.M., Heath D.I., Hurley P. et al.* Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 6: 335.
  59. *Gullo L., Migliori M., Olah A. et al.* Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-227.
  60. *Halonen K.I., Pettila V., Leppaniemi A.K. et al.* Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-9.
  61. *Hedstrom J., Kempainen E., Anderson J. et al.* A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 424-30.
  62. *Hirota M., Takada T., Kawarada Y. et al.* JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(1): 33-41.
  63. *Imrie C.W.* Classification of acute pancreatitis and the role of prognostic factors in assessing severity of disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 798-804.
  64. *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: 1020-4.
  65. *Johnson C.D., Toh S.K., Campbell M.J.* Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2004; 4(1): 1-6.
  66. *Kempainen E., Sainio V., Haapiainen R., Kivisaari L., Kivilaakso E., Puolakkainen P.* Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83(7): 924-9.
  67. *Khan A.A., Parekh D., Cho Y. et al.* Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute physiology and chronic health evaluation. Arch Surg* 2002; 137: 1136-40.
  68. *Kim Y.K., Kim C.S., Han Y.M.* Role of fat-suppressed t1-weighted magnetic resonance imaging in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis: an intraindividual comparison with multidetector computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 651-656.
  69. *Kiriyama S., Gabata T., Takada T. et al.* New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(1): 24-36.
  70. *Lankisch P.G., Assmus C., Lehnick D. et al.* Acute pancreatitis: Does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2470-4.
  71. *Lankisch P.G., Pflüthofer D., Lehnick D.* No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20(3): 319-22.
  72. *Lankisch P.G., Warnecke B., Bruns D. et al.* The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24(3): 217-22.
  73. *Malangoni M.A., Martin A.S.* Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189: 273-7.
  74. *Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M. et al.* Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol* 2004; 4: 42-8.
  75. *Mayer J.M., Raraty M., Slavin J. et al.* Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89(2): 163-71.

76. *Mentula P., Kylanpaa M.L., Kemppainen E., Repo H., Puolakainen P.* Early inflammatory response in acute pancreatitis is little affected by body mass index. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1362-1368.
77. *Modzelewski B., Janiak A.* Lipid peroxidation product as prognostic factors in acute necrotizing pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Oct; 19(112): 511-3.
78. *Neoptolemos J.P., Kemppainen E.A., Mayer J.M. et al.* Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 3; 355(9219): 1955-60.
79. *Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avula H. et al.* Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatol* 2006; 6: 279-285.
80. *Perez A., Whang E.E., Brooks D.C. et al.* Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002; 25(3): 229-33.
81. *Polyzogopoulou E., Bikas C., Danikas D. et al.* Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 150-4.
82. *Repiso Ortega A., Gomez-Rodriguez R., Romero M. et al.* Prospective Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in the Etiological Diagnosis of "Idiopathic" Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40(2): 289-94.
83. *Rettally C.A., Skarda S., Garra M.A. et al.* The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 117-149.
84. *Reuss J., Rettenmaier G.* Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123(21): 1049-58.
85. *Ripolles T., Martinez M.J., Lopez E. et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol*. 2010; 20(10): 2518-23.
86. *Stimac D., Miletic D., Radic M. et al.* The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 997-1004.
87. *Suazo-Barahona J., Carmona-Sanchez R., Robles-Diaz G. et al.* Obesity: A risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1324-1328.
88. *Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al.* Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple & routine data. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 15-24.
89. *Ueda T., Takeyama Y., Yasuda T. et al.* Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 142(3): 319-26.
90. *Ueda T., Takeyama Y., Yasuda T. et al.* Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141(1): 51-8.
91. *Uhl W., Buchler M., Malfertheiner P. et al.* PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6(3): 253-9.
92. *Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P. et al.* A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45(1): 97-104.
93. *Uomo G., Spada O.A., Manes G. et al.* Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10): 1032-6.
94. *Vila J.J.* Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2(4): 107-11.
95. *Viremouneix L., Monneuse O., Gautier G. et al.* Prospective evaluation of nonenhanced MR imaging in acute pancreatitis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 331-338.
96. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92(8): 827-39.
97. *Wereszczynska-Siemiatkowska U., Mroczko B., Siemiatkowski A. et al.* The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 642-650.
98. *Werner J., Hartwig W., Uhl W. et al.* Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3(2): 115-27.
99. *Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S.* A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(6): 1309-18.

Поступила 25.12.2011 г.

### Информация об авторах

1. Паршиков Владимир Вячеславович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королева Нижегородской государственной медицинской академии; e-mail: pv1610@mail.ru
2. Фирсова Виктория Глебовна – к.м.н., врач-хирург городской больницы №35, г. Нижний Новгород; e-mail: pv1610@mail.ru