

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ХИРУРГИИ

**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И
ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.37-002-002.4-036.11-02-092-036-074(075.9)

ББК 54.13_я73

Э 90

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 12.07. 2017

Авторы:

Член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии БелМАПО *Воробей А.В.*,
к.м.н., доцент кафедры хирургии БелМАПО *Вижинис Е.И.*,
доцент кафедры хирургии БелМАПО *Шулейко А.Ч.*,
к.м.н., доцент кафедры хирургии БелМАПО *Орловский Ю.Н.*,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики
БелМАПО *Камышников В.С.*,
ст.н.с. НИЛ Бел МАПО *Юрага Т.М.*

Рецензенты:

д.м.н., профессор, проректор БелМАПО по научной работе *Гаин Ю.М.*
заведующий хирургическим отделением №1 УЗ «МОКБ» *Чепик Д.А.*

Э 90

Этиопатогенез, классификация и особенности лабораторной диагностики острого некротизирующего панкреатита: учеб.- метод. пособие /Воробей А.В., Вижинис Е.И.,Шулейко А.Ч., [и др.]. - Минск.: БелМАПО, 2017. – 26с.

ISBN 978-985-584-154-9

Учебно-методическое пособие посвящено проблеме этиологии и патогенеза, современной классификации особенностям лабораторной диагностики острого некротизирующего панкреатита в контексте выполненного авторами экспериментального исследования.

Учебно-методическое пособие может быть использовано в практической деятельности хирургов, врачей-эндоскопистов, специалистов лабораторной диагностики; обучении клинических ординаторов и слушателей циклов усовершенствования БелМАПО.

УДК 616.37-002-002.4-036.11-02-092-036-074(075.9)

ББК 54.13_я73

ISBN 978-985-584-154-9

© Воробей А.В., Вижинис Е.И., [и др.], 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

Общие представления о поджелудочной железе и ее функции.

Поджелудочная железа (ПЖ) человека представляет собой удлинённое дольчатое образование серовато-розоватого оттенка, она расположена в брюшной полости позади желудка, тесно примыкая к двенадцатиперстной кишке (рисунок 1).

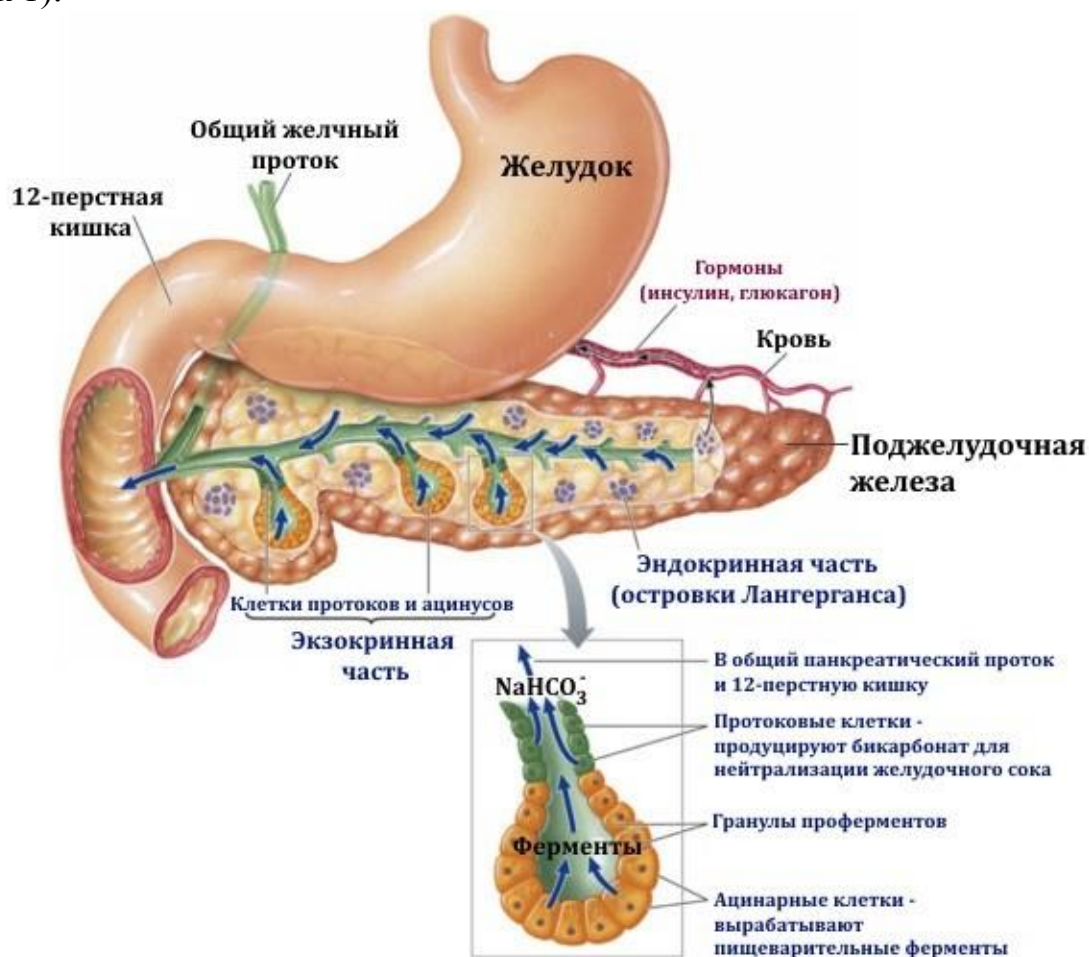


Рис. 1. Анатомия ПЖ

Длина поджелудочной железы взрослого человека 14—22 см, ширина 3—9 см (в области головки), толщина 2—3 см. Масса органа около 70—80 г. Поджелудочная железа выполняет большую функциональную нагрузку: за сутки продуцирует 1200—2000 мл секрета. По интенсивности работы поджелудочную железу можно сравнить лишь с почками. Секрет железы — панкреатический сок — прозрачная, слегка желтоватая жидкость, количество и состав которой колеблются в больших пределах и зависят от характера принимаемой пищи.

В поджелудочной железе выделяют головку, тело и хвост. Головка поджелудочной железы примыкает к двенадцатиперстной кишке, располагаясь в её изгибе так, что последняя охватывает железу в виде подковы. Главный проток поджелудочной железы проходит через её длину и впадает в двенадцатиперстную кишку в её нисходящей части на большом дуоденальном сосочке. Общий

желчный проток обычно сливается с панкреатическим и открывается в двенадцатиперстную кишку.

Поджелудочная железа включает экзокринную и эндокринную части. Экзокринная часть поджелудочной железы представлена расположенным в долях панкреатическими ацинусами и системой выводных протоков. Ацинус поджелудочной железы является структурно-функциональной единицей органа. Ацинусы состоят из двух видов клеток: секреторных — экзокринных панкреатоцитов, в количестве 8—12, и протоковых — эпителиоцитов.

Эндокринная часть поджелудочной железы образована лежащими между ацинусами панкреатическими островками, или островками Лангерганса. Островки состоят из клеток — инсулоцитов.

Поджелудочная железа секретирует амила-, липо- и протеолитические ферменты. Амилолитические ферменты, например амилаза, гидролизуют крахмал в олигосахариды и дисахаридную мальтозу. К липолитическим ферментам относятся липаза, фосфолипаза А и холестеринэстераза. К протеолитическим ферментам относятся эндопептидазы (трипсин, химотрипсин), действующие на внутренние пептидные связи белков и полипептидов, экзопептидазы (карбокси- и аминопептидазы), действующие на свободные карбоксильные и свободные аминокгруппы пептидов, а также эластаза.

Клетки экзокринной части поджелудочной железы заполнены секреторными гранулами, содержащими неактивные предшественники пищеварительных ферментов, которые секретируются в просвет ацинуса. Это так называемые зимогенные гранулы. Поджелудочная железа секретирует трипсиноген и химотрипсиноген. Это зимогены — неактивные формы трипсина и химотрипсина. При высвобождении в кишку они подвергаются действию энтерокиназы, присутствующей в пристеночной слизи, которая активирует трипсиноген, превращая его в трипсин. Свободный трипсин далее расщепляет остальной трипсиноген и химотрипсиноген с превращением их в активные формы.

Образование ферментов в неактивной форме является важным фактором, препятствующим энзимному повреждению поджелудочной железы, часто наблюдаемому при панкреатитах. Островки Лангерганса функционируют как железы внутренней секреции (эндокринные железы), выделяя непосредственно в кровоток глюкагон и инсулин — гормоны, регулирующие метаболизм углеводов. Эти гормоны обладают противоположным действием: глюкагон повышает, а инсулин понижает уровень глюкозы в крови.

Острый панкреатит (ОП) — часто встречающееся хирургическое заболевание, опасность которого для жизни пациента связана с тяжелыми последствиями его прогрессирующего развития. Во многих случаях ОП протекает относительно легко, однако у 20-25% пациентов развиваются тяжелые формы его проявления. Смертность при ОП составляет 5 – 10%, а при развитии осложнений может возрасти до 35 и более %.

За последние 20 лет заболеваемость ОП увеличилась более чем в 40 раз. В структуре основных нозологических форм патологии ОП занимает третье место после острого холецистита и острого аппендицита. По темпам роста ОП

опережает все другие неотложные заболевания органов брюшной полости. По статистическим данным, заболеваемость острым панкреатитом варьирует от 200 до 800 пациентов на 1 млн. человек населения в год. В 20-25 % случаях развитие ОП принимает деструктивный характер, и именно эта часть пациентов обуславливает высокую общую и послеоперационную летальность. Особенность ОП заключается в том, что, кроме поджелудочной железы (ПЖ), в патологический процесс вовлекаются практически все жизненно важные органы и системы (дыхательная, выделительная, кровеносная). Тем самым, при тяжелом течении ОП формируется синдром полиорганной недостаточности.

Панкреонекроз (ПН), согласно общепринятой классификации – **острый некротизирующий панкреатит (ОНП)**, как наиболее тяжелая форма ОП отличается крайне агрессивным течением, вовлечением не только большого объема ткани ПЖ, но и забрюшинной клетчатки, прилегающих жизненно важных органов. Среди причин высокой летальности одно из основных мест занимает поздняя диагностика деструктивных форм ОНП и неадекватная оценка степени тяжести болезни. ОНП относится к заболеваниям, при которых в полном объеме действует правило «золотого часа». Именно впервые часы от начала заболевания во многом определяется величина структурно-функционального ущерба и возможность его компенсации; запускаются различные механизмы, которые затем в различные сроки реализуются на клиническом уровне в виде тяжелых, чаще всего гнойно-септических осложнений. Диагностика ОНП должна быть экстренной, комплексной и динамической.

Кардинальным проявлением ОНП являются функциональные расстройства ПЖ, в частности, феномен гиперферментемии. Эту особенность патогенеза ОНП используют в диагностике заболевания. Недостаточная эффективность существующих методов диагностики и лечения, непредсказуемый и зачастую неблагоприятный исход заболевания, высокая летальность требуют разработки новых, более надежных способов диагностики, лечения и профилактики развития фатальных осложнений.

Определение

Согласно определению экспертов Международного симпозиума по острому панкреатиту (1992) и IX Всероссийского съезда хирургов (2000) острый панкреатит является острым асептическим воспалением поджелудочной железы, в основе которого лежат процессы аутоферментативного некроза панкреатоцитов, с развитием полиорганной недостаточности, с последующим эндогенным инфицированием с вовлечением в процесс окружающих ее тканей забрюшинного пространства, брюшной полости и комплекса органных систем внебрюшинной локализации.

Этиология

Острый панкреатит полиэтиологическое заболевание. По статистическим данным, причину его развития удается четко верифицировать у 75 - 80% больных, тогда как у остальных она остается неустановленной. Все известные при-

чины развития острого панкреатита можно объединить в три тесно взаимосвязанные группы: механические, нейрогуморальные, токсико-аллергические.

Основными причинами развития острого панкреатита являются: заболевания желчных внепеченочных путей, вызывающие нарушение оттока панкреатического секрета и развитие внутрипротоковой гипертензии. Второй по частоте причиной является прием алкоголя и его суррогатов, приводящее к токсическому повреждению поджелудочной железы, нарушению функции печени, извращению синтеза ферментов. Все остальные причины заболевания занимают промежуточное положение в этиопатогенезе.

Этиологические факторы острого панкреатита представлены в табл. 1.

Таблица 1. Этиология острого панкреатита (В.С. Савельев, 2000)

Этиологический фактор	Характеристика
I. Билиарный	Холедохолитиаз Папиллит, дивертикул большого дуоденального сосочка Врожденные аномалии желчевыводящих путей Кисты холедоха
II. Токсические состояния	Алкоголь Фосфорорганические вещества Соли тетраборной кислоты
III. Травма	Абдоминальная Послеоперационная, в том числе после ЭРХПГ, ЭПТ
IV. Заболевания желудочнокишечного тракта	Пенетрирующая язва двенадцатиперстной кишки Опухоли ПЖ Дуоденальная непроходимость
V. Лекарственные средства	Амфетамин, азатиоприн, эритромицин, фуросемид, гистамин, индометацин, изониазид, метранидазол, опиаты, пироксикам, ранитидин, салицилаты, тетрациклин
VI. Системные нарушения	Шок различной этиологии Почечная недостаточность, уремия Болезнь Крона Саркоидоз
VII. Вирусные и бактериальные инфекции, глистные инвазии	Сепсис Вирусные заболевания (корь, паротит, вирусы Эпштейна-Барра, цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, гепатита А и В, гриппа А) Микоплазменная пневмония Лептоспироз Аскаридоз
VIII. Нарушения метаболизма	Гиперлипидемия Дефицит α 1-антитрипсина Сахарный диабет Гиперкальциемия Гиперпаратиреоз

IX. Васкулиты	Пурпура Шейнлейна-Геноха Болезнь Кавасаки Системная красная волчанка Узелковый периартериит
X. Нарушение питания	Булемия Дефицит питания
XI. Дополнительные факторы	Трансплантация почек Беременность Наследственность Идиопатический
Примечание. Здесь и в табл. 8: ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ЭПТ - эндоскопическая папиллотомия.	

В.С. Савельев, М.И. Филимонов и др. Интенсивная терапия в хирургии Т2 №9 2000

В последние годы появилась новая причина для развития отечной формы ОП – двухбаллонная энтероскопия. При этом исследовании внешняя полужесткая трубка энтероскопа довольно длительно находится в подкове ДПК, оказывая тем самым механическое давление на головку поджелудочной железы.

Недостаточная эффективность существующих методов диагностики и лечения, непредсказуемый и зачастую неблагоприятный исход заболевания, высокая летальность требуют разработки новых, более надежных способов диагностики, лечения и профилактики развития фатальных осложнений. Без выполнения соответствующих экспериментальных исследований решить эту задачу практически невозможно.

В связи с этим, в нашем центре в рамках НИР было выполнено исследование, основой которого явилось создание экспериментальной модели ОНП у животных. Выполняли различные способы воздействия на ПЖ экспериментальных животных (рисунок 2).

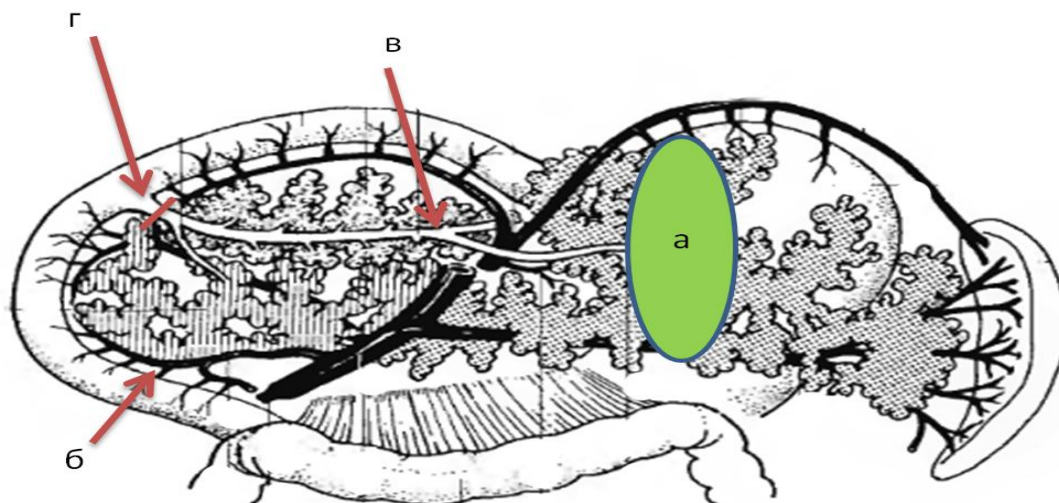


Рис.2. Схема выполнения эксперимента: а – зона воздействия зажимом (раздавливание), б – временное клипирование, в – перевязка протока ПЖ, г – перевязка билиопанкреатического протока.

В результате наиболее соответствующая процессам, происходящим в организме человека модель ОНП получена при перевязке билиопанкреатического протока. Для получения данной модели ОНП перевязывали общий желчный проток (после предварительного прошивания атравматической синтетической нитью 3/0 для предотвращения дислокации лигатуры) непосредственно у места впадения в двенадцатиперстную кишку (рисунок 3). Выведение из эксперимента и забор биологических сред для исследования осуществляли соответственно предыдущим моделям ОНП.

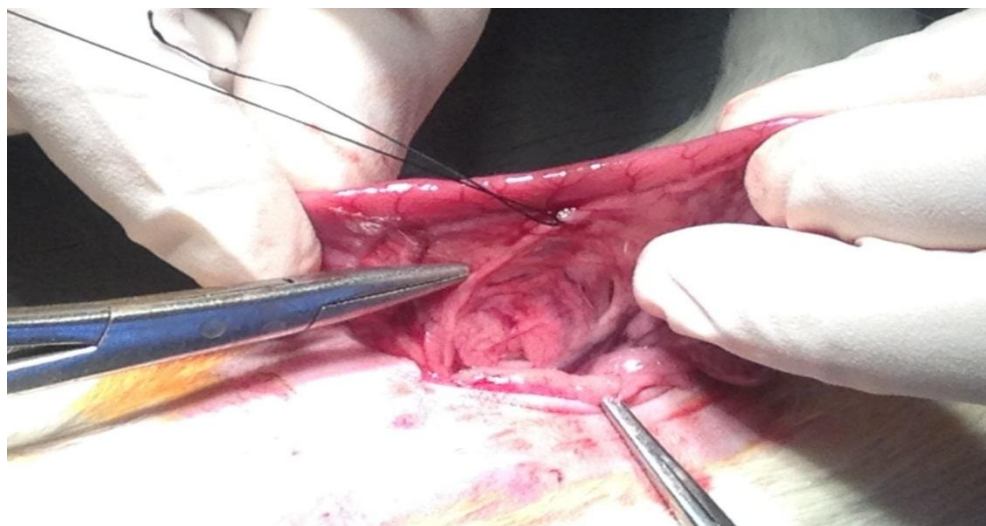


Рис.3. Лигирование билиопанкреатического протока.

Результаты эксперимента оценивали по клиническим проявлениям (изменение поведения животных), данным визуального (аутопсия), лабораторного, морфологического исследований.

В группе наблюдения животных с перевязкой билиопанкреатического протока отмечено следующее:

- через 4 часа видимых изменений органов брюшной полости не было,
- через 24 часа в брюшной полости констатированы отек ПЖ, появление единичных очагов стеатонекрозов,
- через 48 часов происходило нарастание отека ПЖ, увеличение очагов стеатонекрозов,
- через 72 часа в брюшной полости отметили большое количество светлого выпота, увеличение селезенки, распространение очагов стеатонекрозов на париетальную брюшину. ПЖ отечна, серо-зеленого цвета (рисунок 4).

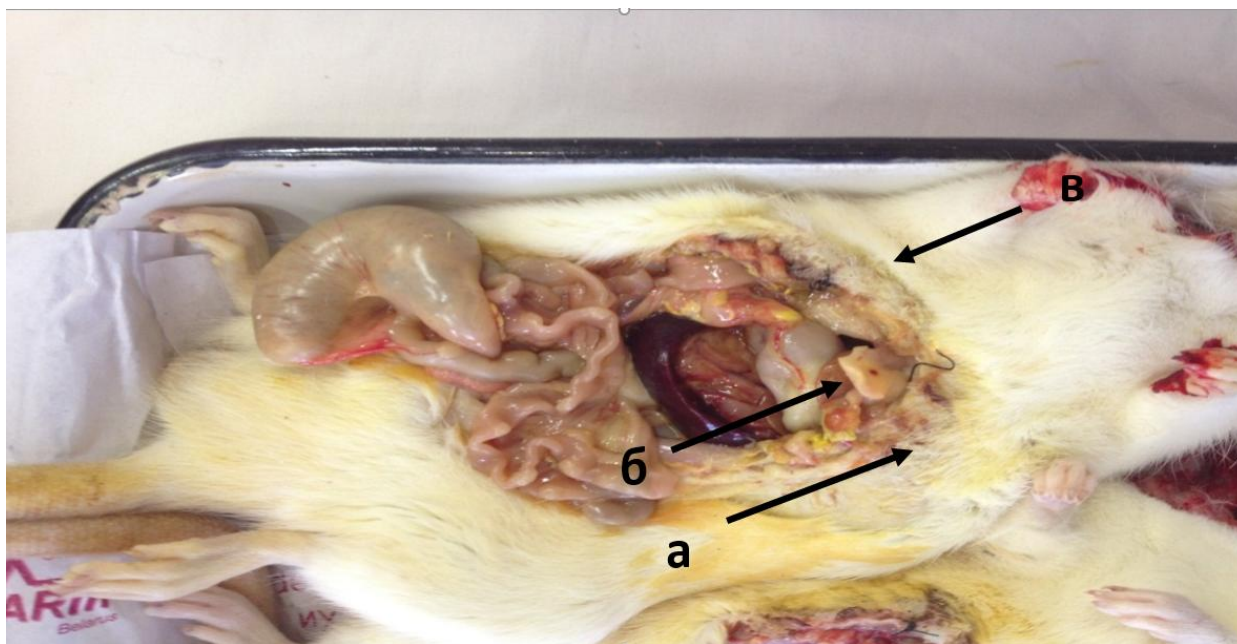


Рис.4. Брюшная полость через трое суток после лигирования билиопанкреатического протока: а – выпот в брюшной полости, б – увеличение селезенки, в – распространение стеатонекрозов на брюшину.

Морфологическое исследование соответствует данным клинического и лабораторного контроля. Через 72 часа на фоне констатированных изменений отмечены мелкоочаговые геморрагические некрозы, обширные жировые некрозы с выраженной лейкоцитарной, преимущественно, нейтрофильноклеточной инфильтрацией, массивный интерстициальный отек, расширение венул и артериол, слабо выраженная пролиферация фибробластов с формированием демаркационной линии (рисунок 5).

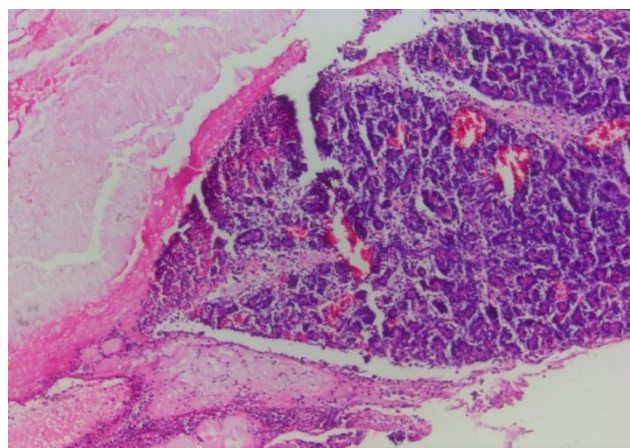
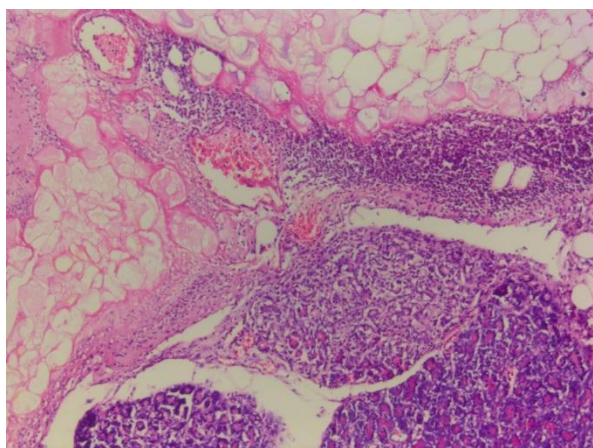


Рис.5. Морфологическая картина ПЖ через трое суток после лигирования общего протока. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200.

Достоверные признаки ОНП, подтвержденные лабораторными и морфологическими исследованиями, были получены при одномоментной

перевязке билиопанкреатического протока у места его впадения в двенадцатиперстную кишку.

Проведенные в эксперименте исследования подтвердили этапность развития ОНП (отек, инфильтрация, некроз), подобно происходящему в организме заболевшего ОНП человека. Вариант ОНП вследствие перевязки билиопанкреатического протока соответствует наиболее тяжелой «головчатой» форме ОНП, сопровождающейся нарушением оттока желчи.

Патогенез

По своей патофизиологической природе это остро протекающее асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции.

По мнению ряда авторов, изначальным катаболическим фактором, обуславливающим аутодигестивные процессы в ПЖ, являются липолитические ферменты – фосфолипаза А₂ (ФЛА₂) и липаза, которые выделяются железой в активном состоянии. Липаза ПЖ не повреждает здоровую клетку. Повреждающим фактором является ФЛА₂, разрушающая клеточные мембраны и способствующая проникновению в клетку липазы. Усилению липолитического эффекта способствует освобождение тканевой липазы. Так возникают очаги жирового панкреонекробиоза, вокруг которых формируется демаркационный вал. Если развитие патобиохимического процесса этим ограничивается, то возникает жировой ПН.

Трипсин активирует лизосомные ферменты, а также другие протеиназы, вызывающие протеолитический некробиоз панкреатоцитов. Эластаза лизирует стенки сосудов, междольковые соединительнотканые перемычки, что способствует быстрому распространению процесса ферментного аутолиза в ПЖ и за ее пределами.

Таким образом, главным механизмом развития ОНП служит преждевременная активация панкреатических ферментов. Под действием трипсина активизируются все зимогены ферментов ПЖ: эластазы, карбоксипептидазы, химотрипсина, фосфолипазы, колипазы, калликреин-кининовой системы, системы фибринолиза и свертывания крови, – что приводит к местным и общим патобиохимическим расстройствам. Кроме местных нарушений, связанных с патологическими изменениями в самой железе, наблюдается общий интоксикационный процесс, приводящий к поражению почек, легких, печени, сердца.

Эту особенность патогенеза ОНП на протяжении многих десятилетий традиционно используют в дифференциальной диагностике с другими неотложными заболеваниями органов брюшной полости.

Классификация

Согласно международной классификации (**МКБ**) панкреатит разделяется на острый и хронический.

Острый панкреатит: патогенез, клинико-лабораторные проявления.

Создана международная рабочая группа по третьему пересмотру классификации ОП (Acute Pancreatitis Classification Working Group). В эту группу входят представители большинства Европейских стран, США, Канады в виде национальных панкреатологических обществ и ассоциаций.

В национальных панкреатологических обществах и ассоциациях стран Европы, США и Канады используют третий пересмотр (Шегед, 2009) классификации (Атланта, 1992) ОП.

Клинические формы:

I. Интерстициальный (отечный) панкреатит – легкий ОП

II. Некротический (некротизирующий) панкреатит (панкреонекроз) – тяжелый ОНП

Осложнения:

Первая фаза (1-2 недели болезни)

1. Неинфицированный панкреонекроз
2. Острое скопление жидкости
3. Псевдокиста (неинфицированная)
4. Аррозии сосудов с интерстициальным кровотечением

Вторая фаза (2 и более недель болезни)

1. Инфицированный панкреонекроз
2. Псевдокиста (инфицированная)
3. Панкреатогенный абсцесс
4. Аррозии сосудов с интерстициальным кровотечением, ТСВ

с исходом в ВРВП и кровотечением, аневризмы артерий ЧС и ВБА, желудочные и кишечные свищи

Системные осложнения:

- панкреатогенный шок (стерильный ОНП)
- инфекционно-токсический шок (инфицированном ОНП)
- полиорганная недостаточность
- тромбоэмболические осложнения

С точки зрения международной рабочей группы при двухфазовом течении ОП оптимальными являются «ранняя» клиническая и «поздняя» морфологическая классификации. Ранняя клиническая и поздняя морфологическая классификации не обязательно должны коррелировать одна с другой. Клиническая классификация должна использоваться в первой фазе заболевания (первая-вторая неделя от начала ОП). Морфологическую классификацию в дополнение к клиническим проявлениям ОП рекомендуется использовать во второй фазе ОП (обычно позднее первой-второй недели заболевания), на основе морфологической и КТ-диагностики.

Таблица 2. Морфологические критерии острого панкреатита – 1-2 неделя заболевания (третий пересмотр)

Классификация (2009 г.)	Некроз	Инфекция
Интерстициальный (отечный) панкреатит	нет	нет
Панкреонекроз в сочетании с перипанкреатическим некрозом		
- стерильный	да	нет
- инфицированный	да	да
Некроз паренхимы поджелудочной железы		
- стерильный	да	нет
- инфицированный	да	да
Перипанкреатический некроз (изолированный)		
- стерильный	да	нет
- инфицированный	да	да

Таблица 3. КТ-критерии осложненного течения острого панкреатита через 1-2 недели заболевания (2009 г.)

КТ критерии		Локализация и распространенность некроза
Некроз паренхимы поджелудочной железы	есть нет неизвестно	<30% 30-50% >50%
Перипанкреатический некроз	есть нет неизвестно	1. Распространенность 2. Локализация
Панкреатическое /перипанкреатическое острое жидкостное скопление	есть нет неизвестно	1. Локализация: - интрапанкреатическая - перипанкреатическая 2. Характеристика жидкости: - гомогенная- негомогенная 3. Наличие хорошо выраженных стенок 4. Наличие газа и уровня жидкости в области некроза

Экстрапанкреатические данные		1. Холециститиаз 2. Холедохолитиаз 3. Расширение внепеченочных желчных протоков 4. Тромбоз портальной вены 5. Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка 6. Артериальная псевдоаневризма 7. Гидроторакс 8. Асцит 9. Распространение воспаления на желудок, 12-перстную кишку, ободочную кишку, почки 10. Некроз стенки ободочной кишки 11. Признаки хронического панкреатита
------------------------------	--	---

На основании собственных наблюдений в нашем центре создана «рабочая» классификация ОНП, основанная на клинических проявлениях заболевания и данных лабораторного и инструментальных исследований.

Классификация ОНП (Воробей А.В., Вижинис Е.И, 2017)

1-ый тип – не требует инвазивных диагностических и лечебных вмешательств (клинически и инструментально подтвержденные стадия отека и инфильтрации)

2-ой тип – достаточно малоинвазивные пункционные дренирующие вмешательства (клинически и инструментально подтвержденные проявления отграниченных затеков и абсцессов)

3-ий тип – требуется ревизия ПЖ и сальниковой сумки, дренирование брюшной полости и клетчаточных пространств, коррекция внутрибрюшных осложнений (кровотечение, перфорация, перитонит)

Использование данной классификации в клинической практике позволяет определить хирургическую тактику у пациентов с ОНП.

Диагностика

Наиболее достоверная диагностика острого панкреатита и его клинкоморфологических форм может быть достигнута комплексным обследованием больных, включающим оценку клинических симптомов, биохимических показателей, ферментативных тестов, инструментальных методов исследования.

Современные клинико–лабораторные возможности диагностики ОНП

Для диагностики ОНП используется более 40 клинических, инструментальных (ультразвуковое исследование, компьютерная и ядерно-магнитная томография, лапароскопия и гастродуоденоскопия) и лабораторных тестов; тем не менее, диагноз заболевания на догоспитальном этапе правильно устанавливается только в 40% наблюдений. Трудности диагностики ОНП во многом обусловлены недостаточным внедрением в практику органоспецифичных лабораторных тестов, позволяющих дифференцировать ОНП от других urgentных заболеваний органов брюшной полости, особенно – на догоспитальном этапе и на уровне приемного отделения стационара.

Ранняя диагностика ОНП по-прежнему остается одной из самых сложных задач хирургии. Диагностика ОНП должна быть экстренной, комплексной и динамической.

ОНП имеет фазовое течение, при этом каждой фазе патологического процесса соответствуют определенные периоды и характерные клинические формы проявления:

- ферментативная фаза – первые 3 – 5 суток,
- реактивная (промежуточная) – 5 – 14 сутки,
- фаза секвестрации – с 3 недели.

Тяжесть состояния пациентов с ОП обусловлена циркуляторным шоком, болевой реакцией, энзимной токсемией, панкреатогенным перитонитом, кардиогемодинамическими, волемическими, водно-электролитными расстройствами, печеночно-почечной недостаточностью.

При постановке диагноза, оценке тяжести и прогноза течения заболевания важно учитывать степень повышения активности ферментов в сыворотке крови относительно нормальных значений.

Дисферментемия (нарушение соотношений показателей активности α -амилазы и липазы крови) свидетельствует о панкреонекрозе. Нормальный уровень α -амилазы в крови и гипоамилаземия (и даже аферментемия) характерны для ПН, что свидетельствует о распространенном характере деструкции ПЖ и утрате ее экскреторной функции.

Наиболее распространено в клинической практике определение активности α -амилазы и липазы в сыворотке крови.

Резкое повышение содержания (активности) сывороточной амилазы, особенно α -амилазы мочи (диастазы) – во много десятков раз по сравнению с нормой, является более или менее достоверным признаком ОНП, хотя и менее значительное повышение ее содержания (активности) не отвергает этот диагноз, но, вместе с тем, может наблюдаться при многих других заболеваниях органов брюшной полости.

При ОНП активность α -амилазы крови и мочи увеличивается в 10-30 раз. Гиперамилаземия наступает уже в первые (4-6) часы заболевания после появления характерной клинической картины ОНП, достигает максимума через 12-24 ч, затем активность фермента быстро снижается и приходит к норме на 2-

6 суток. Корреляции с тяжестью ОНП не выявлено. Поэтому высокие значения показателей теста могут иметь место у больных с легкой формой панкреатита, и наоборот, низкие уровни – при тяжелой форме заболевания.

Учитывая, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе, его активность может быть повышена при целом ряде заболеваний, имеющих сходную с ОНП клиническую картину; среди них: острый аппендицит, перитонит, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость, холецистит, тромбоз брыжеечных сосудов, феохромоцитома, диабетический ацидоз, операции по поводу пороков сердца. Повышение активности фермента при этих заболеваниях в большинстве случаев носит реактивный характер. Вследствие значительных запасов α -амилазы в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета ПЖ может привести к попаданию α -амилазы в кровь. Обычно активность α -амилазы крови при указанных заболеваниях повышается в 3-5 раз.

Как правило, при ОНП констатируются высокие значения активности диастазы (α -амилазы мочи) и α -амилазы крови. При ОНП может иметь место рефлекторный парез клубочковой фильтрации, при котором почки временно не выделяют диастазу, и повышенное ее содержание в моче не выявляется. Поэтому при подозрении на ОНП необходимо определять показатели активности (содержания) диастазы мочи и α -амилазы крови.

Максимальные значения активности сывороточной α -амилазы характерны для первых суток заболевания, что соответствует срокам госпитализации в стационар большинства пациентов с ОНП.

Определение активности липазы в крови – значимый диагностический тест в более поздние сроки от начала заболевания, поскольку её активность в крови пациентов с ОНП сохраняется более длительное время, чем повышенная активность α -амилазы. Этот феномен обуславливает более высокую чувствительность и специфичность липазного теста по отношению к амилазному.

Определение активности липазы в крови рассматривается как информативный критерий диагностики ОНП. Содержание (активность) липазы увеличивается и снижается параллельно повышению и снижению активности α -амилазы, но нормализация уровня активности липазы происходит намного позже нормализации α -амилазы. Иногда уровень активности липазы повышается раньше, чем таковой α -амилазы, и остается повышенным длительное время. При ОНП активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после острого приступа, достигая максимума через 12-24 ч (увеличение до 200 раз), и остается повышенной в течение 10-12 суток. Прогноз заболевания выступает как неблагоприятный, если уровень содержания (активности) липазы в крови повышается в 10 раз и более и не снижается до 3-х кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких суток.

Лабораторная диагностика ЭОП

№ п/п	Сроки наблюдения, ч	СРБ, мг/л	АлАТ, Е/л	АсАТ, Е/л	α – амилаза, Е/л	Билирубин мкмоль/л	Креатинин мкмоль/л
1.1	4	13,4	83,6	136,4	913,9	1,91	61,7
1.2	24	21,2	79,4	338,6	10149,0	33,9	310,7
1.3	48	16,7	33,9	127,8	855,6	1,14	34,2
1.4	72	11,7	41,2	135,9	1373,0	1,61	77,4

№ п/п	Сроки наблюдения, ч	α – амилаза, Е/л	креатинин, ммоль/л
1.1	4	2477	19,6
1.2	24	20326	37,5
1.3	48	4504	26,9
1.4	72	3053	22,8

Рис.6. Показатели активности ферментов крови и мочи в первые трое суток при экспериментальном ОНП.

Одновременное определение уровней активности α -амилазы и липазы – важный тест диагностики ОНП. В отличие от α -амилазы, активность липазы не повышается при паротите, внематочной беременности, раке легких, аппендиците.

Несмотря на то, что тесты определения активности α -амилазы и липазы часто используются для выявления ОНП, ни один из них не включен в шкалы оценки тяжести, так как они не точны в диагностике и прогнозировании исхода болезни. Так, установлено, что активность липазы значительно колеблется не только при патологии, но и в норме, ее определение имеет меньшую диагностическую ценность.

Эти критерии следует, по всей видимости, считать малоинформативными в диагностике и оценке тяжести ОНП. Необходим поиск других тестов и лабораторных критериев для оценки тяжести ОНП.

Отмечается также повышение активности трипсина на фоне снижения активности его ингибитора.

Установлено, что при ОНП повышена концентрация трипсиногена-2 в моче. Обнаружение высокого уровня этого белка в моче – более надежный тест, чем определение в ней активности амилазы. Уровень содержания трипсиногена-2 в моче быстро нарастает и остается повышенным в течение нескольких

суток (и даже недель) после приступа, тогда как концентрация α -амилазы снижается через 1-3 суток.

Для определения содержания этого белка в моче используется иммунохроматографический экспресс-тест на полосках, основанный на применении моноклональных антител против антигена – трипсиногена-2 в моче. Этот тест обеспечивает надежный и быстрый (всего за 5 минут), позволяя осуществлять скрининг ОНП: отрицательный результат исключает заболевание с вероятностью 99%.

Дефицит мощного ингибитора протеаз – α -1-антитрипсина (α -1-АТ) является фактором риска развития хронического панкреатита (ХП) и его рецидивов. Обострение ХП, протекающее с высоким уровнем в крови панкреатических, а при некоторых формах – и лизосомальных ферментов, свидетельствует о недостаточности антипротеолитической защиты. Считают, что именно с активации протеолитической системы начинается воспалительный процесс при ОНП и ХП. Отсюда, важно оценить состояние ингибиторов протеаз, блокирующих протеолиз в начале активации процесса воспаления. Начальная фаза обострения ХП заключается в активации трипсина с последующим вовлечением в воспаление выделяющихся из нейтрофилов лизосомальных ферментов и высвобождающихся из поврежденных ацинарных структур протеаз. В очаге воспаления функцию торможения активности протеолитических ферментов выполняет генетически детерминированный ингибитор α -1-АТ. ОНП вызывает повышенное потребление этого белка.

Важная функция α -1-АТ состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий острого воспаления обычно характерно снижение уровней ингибитора, вслед за этим происходит повышение его концентрации, связанное с увеличением синтеза белка.

Наследственное отсутствие или дефицит этого ингибитора обуславливают высокую активность протеаз в очаге воспаления. Довольно часто встречаются и формы врожденной антитрипсиновой недостаточности. У таких детей обнаруживают различные формы поражения печени, включая ранние холестазы, и панкреатит. Выраженный врожденный дефицит α -1-АТ часто сочетается с муковисцидозом. Снижение уровней ингибиторов протеиназ при ОП или септическом шоке является неблагоприятным прогностическим признаком.

При увеличении размеров головки ПЖ может повышаться также уровень билирубина в крови. Показатели концентрации ионов калия, натрия, глюкозы, общего белка и отдельных белковых фракций в сыворотке (плазме) крови отражают тяжесть состояния пациентов и степень нарушения соответствующих видов обмена веществ. При ультразвуковом исследовании выявляется отек ПЖ.

γ -Глутамилтрансфераза (γ -ГГТ) содержится в клетках ПЖ в количестве, в 600 раз превышающее таковое в сыворотке крови, и поэтому является высокочувствительным индикатором заболеваний печени, желчевыводящих

путей, а также ПЖ. Кроме основного использования – в качестве лабораторного теста выявления синдрома холестаза («печеночной пробы»), определение активности γ -ГГТ широко применяется для диагностики заболеваний ПЖ. Причем, в странах Западной Европы он используется чаще, чем тест определения активности α -амилазы – традиционный маркер патологии ПЖ. Это связано с тем, что у 100% больных, страдающих ОП, активность γ -ГГТ в сыворотке крови, как правило в 10 -20 раз превышает нормальные значения.

С-реактивный белок (CRP) – белок острой фазы, который был выделен в 1930 г. В середине 80-х годов прошлого столетия рядом исследователей было показано, что продукция СРБ печенью увеличивается при воспалении любого типа, и впоследствии тест определения этого белка был предложен в качестве прогностического фактора оценки тяжести панкреатита. Констатация концентрации белка свыше 120 мг/л позволяет обнаружить ПН с достоверностью 67%. Кроме того, увеличенное содержание CRP и нейтрофильной эластазы в сыворотке крови положительно коррелирует с исходом болезни [20]. Однако концентрация CRP в плазме (сыворотке) крови увеличивается не ранее чем через 48 ч от начала болезни, что неприемлемо для экспресс-диагностики панкреатита.

Многочисленные исследования, проведенные за последние 10 лет, отводят существенную роль в патогенезе ОНП активации свободно-радикальных реакций, следствием которых является интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран.

Установлено, что при всех формах ОП одну из основных ролей играет активация процессов ПОЛ. Сохранение целостности структур клеток ПЖ обуславливается динамическим равновесием между процессами элиминации окислительно поврежденных белков и липидов и их новообразования. Нарушение этого баланса приводит к разрушению клеточных структур и гибели клеток. Усиление процессов ПОЛ в ткани ПЖ происходит на фоне угнетения эндогенной антиоксидантной системы (АОС), в т.ч. антиоксидантных ферментов каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы.

По мнению ряда авторов, тяжесть клинических проявлений эндотоксического синдрома при ПН напрямую зависит от выраженности снижения антиоксидантной защиты и повышения содержания продуктов ПОЛ. Чем ниже активность антиоксидантных ферментов, тем выраженнее волевические и гемодинамические нарушения, значительнее снижение функционального состояния печени, почек и других органов. При повышении уровня продуктов перекисного ПОЛ заметно снижаются кислородтранспортная функция крови, активность окислительно–восстановительных ферментов в эритроцитах, тромбоцитах и лейкоцитах. Степень артериальной гипоксемии и снижения показателей клеточного и гуморального иммунитета также зависит от уровня ПОЛ, который во многом регулируется состоянием АОС.

Отмечено, что при всех формах ОНП развивается антиоксидантная недостаточность организма, усугубляющая тяжесть течения заболевания и

ухудшающая результаты лечения. В связи с этим активация или непосредственное использование антиоксидантов в комплексе лечебных мероприятий при ПН имеет большое значение, тем более что антиоксидантная активность компонентов ткани ПЖ – одна из самых низких в организме человека.

Самым информативным и чувствительным тестом диагностики воспалительных изменений в ткани ПЖ (без дифференциации его форм: отежной, деструктивной и др.) считается определение уровня панкреатической эластазы 1 в сыворотке крови и кале.

В плазму крови фермент попадает только из ПЖ, поэтому определение Е1 в сыворотке является важным для диагностики заболеваний ПЖ.

В плазме (сыворотке) крови человека содержатся высокоактивные ингибиторы Е1: α -1-АТ и α -2-макроглобулин. В связи с этим в крови практически здоровых людей активность Е1 почти не определяется либо выявляется как очень низкая. Ее активность повышается в первые 48 ч после наступления приступа ОНП почти у 100% больных, а затем постепенно снижается и выявляется у 93% больных через 48-96 ч, у 87% – через 96-114 ч, у 75% – через 144-240 ч.

Активность Е1 возрастает в крови при ОНП и обострении ХП раньше, чем уровень активности других ферментов – еще на субклинической стадии. При этом *степень повышения активности фермента не зависит от формы панкреатита и не соответствует степени деструкции ткани железы*. Так как период полужизни Е1 дольше, чем таковой альфа-амилазы и липазы, то и период выявления повышенной ее активности в крови – длиннее. Тест определения Е1 в сыворотке крови обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (98 и 96%, соответственно) при диагностике ОНП.

Е1 – протеолитический фермент системы пищеварения, продуцируемый исключительно ПЖ. Е1 расщепляет внутренние связи белка, образованные нейтральными аминокислотами. Она присутствует в человеческом панкреатическом соке и кале. Фермент не подвергается изменениям при прохождении по кишечному тракту.

Е1 появляется в панкреатическом соке в виде предшественника – проэластазы, которая активируется трипсином. Концентрация Е1 в кале в 5-6 раз выше, чем в панкреатическом соке.

Определение Е1 в кале используется для оценки экзокринной функции ПЖ. В отличие от фекального химотрипсина, результаты определения Е1 не зависят от приема пациентами панкреатических ферментов. Заместительная терапия повышает активность химотрипсина в кале и не оказывает действия на Е1. Ориентируясь на уровень Е1 в кале, можно более точно назначать ферментные препараты и оценивать прогноз заболевания.

При развитии недостаточности экзокринной функции ПЖ содержание Е1 в кале снижается.

Уменьшение активности Е1 в кале выявляется также у больных ХП, раком ПЖ, желчнокаменной болезнью, сахарным диабетом, при состояниях после

гастрэктомии, у детей с муковисцидозом (при муковисцидозе рекомендуется исследовать уровень Е1 в кале не реже одного раза в 6 месяцев).

Содержание Е1 в кале не изменяется при ряде других заболеваний: целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, инфекционной диарее.

Высокая стабильность Е1 позволяет не ограничивать время доставки анализируемой пробы в клиничко-диагностическую лабораторию. Биологический материал для определения Е1 может храниться в течение недели в холодильнике. При этом для постановки диагноза достаточно одного образца кала (нет необходимости собирать его суточное количество).

Химотрипсин (химотрипсин-сериновая протеаза) секретируется ПЖ после приема пищи. Белки пищи гидролитически расщепляются ею преимущественно по пептидным связям, образованным остатками ароматических аминокислот. Незначительная часть активного фермента экскретируется с калом. В случае недостаточности ПЖ секреция фермента оказывается значительно сниженной.

Определение содержания химотрипсина в кале рассматривается как информативный неинвазивный параметр для оценки нарушений панкреатической функции. Преимущество данного метода состоит в том, что он позволяет определить именно концентрацию, а не активность фермента. Высокая стабильность химотрипсина (12 суток при комнатной температуре) сравнима с таковой для Е1.

Таким образом, данный лабораторный тест является альтернативным по отношению к использованию теста определения активности Е1. Этот лабораторно-диагностический тест эффективен при оценке экзокринной функции ПЖ, например, – при ХП.

Активность химотрипсина может быть измерена в образце фекалий спектрофотометрически. Пациентам с нарушениями пищеварения часто назначают препараты, содержащие панкреатические ферменты. В этом случае необходимо отказаться от приема подобных лекарств за 5 суток до сбора образца для анализа проб. Слабительные препараты также необходимо исключить в ближайшее время перед сбором образца. Ложно заниженный результат определения активности химотрипсина может иметь место в случае диареи, употребления низкобелковой диеты или при обструктивной желтухе, тогда как ложно нормальный результат может быть получен вследствие проведения пациенту заместительной ферментной терапии.

Панкреатическая амилаза, подобно липазе и эластазе, синтезируется в ткани ПЖ. При заболеваниях ПЖ, включая панкреатиты, вызванные злоупотреблением алкоголя и травмой, активность α -амилазы в кале снижается. В рутинной лабораторной практике панкреатическая амилаза – альтернативный определению Е1 диагностический тест исследования кала.

Большое значение в диагностике панкреатитов имеет определение концентрации (активности) в крови и моче ФЛА2, повышение уровня которой считают идеальным маркером деструктивных процессов ПЖ.

Известны две формы этого фермента: тип 1, продуцируемый ПЖ, и тип 2 – медиатор ответа острой фазы. ФЛА2 вызывает клеточный некроз, конвертируя лецитин клеточных мембран в более токсичный продукт – лизолецитин. Этот процесс может играть также важную роль в патогенезе легочной недостаточности, связанной с ОНП, вызываемой деструкцией легочного сурфактанта и продукцией оксида азота альвеолярными макрофагами. Рядом исследователей показана достаточно тесная корреляция между значениями концентрации ФЛА2 и критериями оценки тяжести болезни, которая определяется уже к первым суткам заболевания.

Резюмируя изложенное, отметим, что среди современных биохимических маркеров диагностики и оценки степени тяжести ОНП достаточно большие перспективы имеет определение активности (содержания) ФЛА2 в сыворотке крови, исследование которой позволяет дифференцировать отечную и деструктивную формы панкреатита.

Таким образом, на основании оценки клинической картины заболевания и данных лабораторного исследования уже в первые часы пребывания пациентов, страдающих ОНП, в стационаре в 90% случаев возможно выявление остро развивающегося патологического процесса в ПЖ.

Наиболее достоверная диагностика панкреатита и его клинкоморфологических форм может быть достигнута путем комплексного обследования пациентов с использованием клинических, инструментальных, биохимических и иммунохимических методов исследования – иммуномаркеров панкреатита.

Однако из всех предложенных лабораторных тестов диагностики ОП в основном только панкреатическая ФЛА2 позволяет выявить деструктивную форму заболевания, тогда как остальные тесты – отечную и другие формы панкреатита без их дифференциации.

Данное обстоятельство и явилось основным мотивом к сравнительному изучению показателей лабораторно-диагностической значимости определения предлагаемого к использованию теста – определения активности панкреатической ФЛА2 и ряда других, в том числе иммунохимических, с последующей коррекцией выявленных метаболических нарушений.

Тест определения активности панкреатической ФЛА2 как маркер развития деструктивных процессов ПЖ и значимость исследования с целью получения результатов, определяющих выбор оптимальной тактики ведения пациентов с развивающимся острым воспалительным процессом в ПЖ

ФЛА2 является одним из наиболее важных ферментов трансформации фосфолипидов, составляющих вместе со свободным холестерином липидную фазу всех без исключения мембран клеток, в том числе плазматических, митохондриальных и лизосомальных, которые отграничивают от межклеточной жидкости содержимое цитоплазмы с находящимися в нем разнообразными компо-

нентами (в том числе ферментами аланинаминотрансферазой –АлАТ и аспаратаминотрансферазой –АсАТ, лактатдегидрогеназой – ЛДГ, γ -глутамилтранспептидазой – γ -ГГТ) и от цитоплазмы – содержимое митохондрий с локализуемыми в них ферментативными системами биологического окисления субстратов и заключающиеся в лизосомах протеолитические ферменты, образно именуемые «убийцами клеток» (среди них катепсины, кислая фосфатаза и др.).

ФЛА2 участвует в отщеплении от структуры трехатомного спирта глицерола (глицерина) полиненасыщенной (обычно арахидоновой) жирной кислоты, занимающей 2-е (среднее) положение в глицериновом «скелете» молекулы фосфолипида. В результате происходит ее превращение в биоактивный лизофосфолипид (проявляющий выраженное детергентное действие) и в жирную кислоту, служащую субстратом образования различных медиаторов биохимических процессов –простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Уже одно только образование этих, «побочных» продуктов способно существенно изменить метаболизм клеток тканей жизненно важных органов.

Характерной особенностью ФЛА2 является то, что она осуществляет свою каталитическую функцию не в водной фазе (как это свойственно всем известным секреторным протеолитическим ферментам), *а на поверхности «липид-вода»*. Таким своеобразным «водоразделом» и служат все биологические мембраны, состоящие из двух основных липидных компонентов (фосфолипидов разной химической природы и свободного холестерина). С учетом того важного обстоятельства, что все клетки человеческого организма состоят главным образом из мембран (на их долю приходится, в частности, около 80% массы «сухой» ткани легких), изменения их структурно-функциональных свойств вследствие вызываемой ФЛА2 трансформацией фосфолипидов в другие продукты не может не отразиться на структурно-функциональных свойствах фосфолипидов мембран, состоянии их проницаемости, а следовательно – и на формировании мембранной патологии, *одним из проявлений которой является деструктивная форма ОНП*.

Лабораторно-диагностическая значимость определения активности панкреатической ФЛА2 как маркера процессов некробиоза в ПЖ базируется на том, что повышение ее активности является отражением процессов деструкции морфологических элементов клеток ткани ПЖ при ОНП.

Примечательно и то, что, как установлено в ходе выполнения экспериментальных исследований, всякое изменение структурно-функциональных свойств фосфолипидов, вызванное в том числе, активацией свободнорадикального окисления липидов, сопровождается резким возрастанием активности ФЛА2.

В связи с этим ФЛА2 принадлежит совершенно особая роль в клинической патогенетике ОНП. Не без основания полагают, что определение концентрации ФЛА2 может явиться надежным методом диагностики деструктивной формы заболевания: исследование сыворотки крови больных с различными формами панкреатита показало наибольшую активность ФЛА2 в группе боль-

ных с некротическим панкреатитом, в то время как при остром отечном и ХП активность фермента оставалась в норме. При критических состояниях, связанных с заболеваниями других органов брюшной полости, также нередко отмечалось повышение активности ФЛА2. Так, по данным одного из исследований, активность фермента в сыворотке крови здоровых людей (20 человек) в среднем составила 69 пмоль/(мин·мл), в то время как у больных панкреатитом средняя активность достигала 1092 пмоль/мин·мл. Установлена строгая корреляция между показателями смертности и активности ФЛА2 в сыворотке крови больных некротическим панкреатитом.

В свою очередь, повышение активности ФЛА2 еще более усиливает выраженность деструктивных процессов в ткани ПЖ, так как вызывает прогрессирующую дезорганизацию всех мембран клеток. *Именно поэтому представляется весьма целесообразным использовать в качестве лечебных препаратов средства, прямо или косвенно подавляющих активность данного фермента. Показано, что специфическая терапия при ОНП направлена на подавление активности ФЛА2.* Наиболее эффективно ферментативную активность угнетали вещества, связывающие ионы кальция: этилендиаминтетрауксусная кислота, фитиновая кислота и др. При этом у выздоровевших пациентов не было обнаружено никаких побочных эффектов. Полагают, что применение тактики подавления активности ФЛА2 специфическими ингибиторами фермента в сочетании с использованием иммунохимических методов анализа, гемодиализа и гемоперфузии может дать выраженный терапевтический эффект при лечении ОНП.

Согласно результатам исследований ряда авторов, ФЛА2 выполняет еще одну функцию – гидролиза окисленных мембранных фосфолипидов, проявляя высокую селективность к окисленным жирным кислотам. Считается, что ФЛА2 способна удалять окисленные и разрушенные фосфолипиды из мембран, обеспечивая тем самым реакцию защиты от процессов свободнорадикального окисления. В модельных экспериментах на липосомах было показано, что степень ферментативного гидролиза ненасыщенного фосфолипида – фосфатидилэтаноламина повышалась исключительно после того, как *фосфолипид подвергался пероксидному окислению*. Специфическое обогащение мембранных фосфолипидов подвергшимися окислению ненасыщенными жирными кислотами приводит к тому, что микроструктура мембраны изменяется и увеличивается чувствительность ФЛА2 к тем ее участкам мембраны, которые несут структурные дефекты.

Обнаружена прямая корреляция между степенью пероксидного окисления фосфолипидов и степенью их гидролиза под действием ФЛА2.



Рис.7. Набор отечественных тест-систем для определения активности ФЛА.

Калибровочная кривая зависимости ΔD от концентрации МК (калибратор) при проведении реакции в течение 100 мин представлена на рисунке 8.

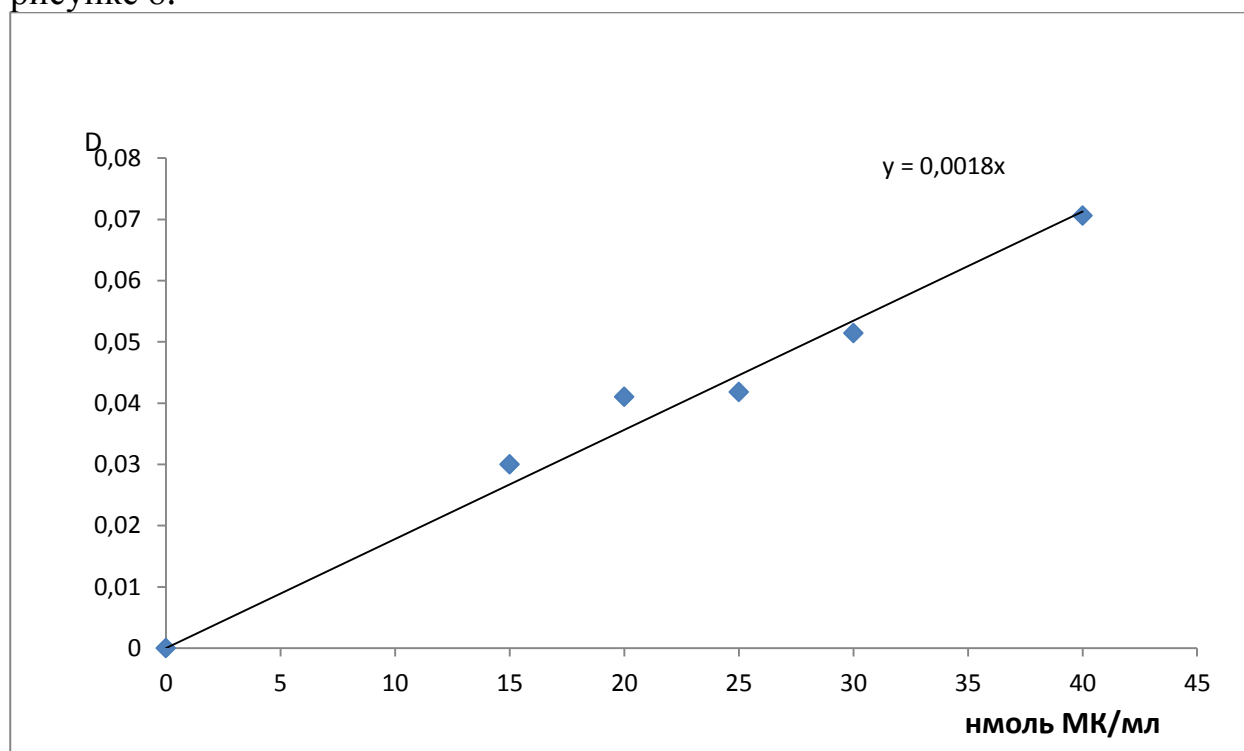


Рис.8. Зависимость изменения во времени относительной активности панкреатической ФЛА2 в сыворотке на вторые сутки после лапаротомии.

В ходе клинических испытаний метода было показано, что при использовании синтетического субстрата активность ФЛА2 в сыворотке здоровых людей составляет величины до 1,0 Е/л.

Таким образом, ферментативное отщепление окисленных жирных кислот может быть одним из проявлений метаболической функции ФЛА2, вызывающей трансформацию фосфолипидов.

Новым в диагностике и лечении пациентов с деструктивной формой острого панкреатита может быть:

- исследование активности панкреатической ФЛА2,
- параллельно проводимая оценка антиоксидантного статуса организма пациентов (по уровню антиокислительной активности и содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови),
- использования средств, подавляющих активность ФЛА2 (на основе препаратов, связывающих ионы кальция) и способствующих устранению оксидативного стресса.

Список литературы

1. Воробей А.В. Неязвенные гастроинтестинальные кровотечения / А.В. Воробей, В.В. Климович.- Минск: Полипринт, 2008. – 228с.
2. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц. Острый панкреатит. Пособие для врачей. Под ред. академика РАН и РАМН В.С. Савельева. М; 2000.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Орлов Б.Б., Саганов В.П. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения. Анналы хирургии 2001; 3: 58—62.
4. Dervenis C.D., Johnson C.D., Bassi C. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. Inter J Pancreatology 1999; 25(3): 195—210.
5. Leser H-G., Gross V., Scheibenbogen C., Heinisch A., Salm R. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. Gastroenterology 1991; 101: 782—785.
6. Viedma J.A., Porez-Mateo M., Dominguez J.E., Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis: comparison with C-reactive protein and phospholipase A. Gut 1992; 33: 1264—1267.
7. De Beaux A.C., Ross J.A., Maingay J.P., Fearon K.C., Carter D.C. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. Br J Surg 1996; 83: 1071—1075.
8. Heath D.I., Cruickshank A., Gudgeon M., Jehanli A., Shenkin A., Imrie C.W. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. Gut 1993; 34: 41—45.
9. Pezzilli R., Billi P., Miniero R., Fiocchi M., Cappelletti O., Morselli-Labate A.M., Barakat B., Sprovieri G., Miglioli M. Serum interleukin-6, interleukin-8 and 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis: comparison with serum C-reactive protein. Dig Dis Sci 1995; 40: 2341-2348.
10. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Miniero R., Barakat B., Fiocchi M., Cappelletti O. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. Clin Chem 1999; 45: 1762—1767.

Учебное издание

Воробей Александр Владимирович
Вижинис Ежи Ионас
Шулейко Анатолий Чеславович
Орловский Юрий Николаевич
Камышников Владимир Семёнович
Юрага Тамара Михайловна

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 12. 07. 2017. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,69 Уч.- изд. л. 2,21. Тираж 50 экз. Заказ 148.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

