

Этиология и патогенез острого панкреатита (Обзор литературы)

Е.П.Коновалов

2-е хирургическое отделение Городской
клинической больницы скорой медицинской
помощи, (генеральный директор -канд. мед.
наук. Н.Зборомирский) г Киев

Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis (review)

E.P.Konovalev

Second surg. dept. at Municipal hospital for
emergency care,
(general director - V.V.Zboromirsky) Kiev

Современные представления о причинах развития острого панкреатита (ОП), включая его некротические формы, базируется на фактах, свидетельствующих о полиэтиологическом характере этого заболевания. По данным отечественных и зарубежных исследователей, имеется около 140 разнообразных факторов, являющихся причиной ОП [1,8,11,15,17,18,31,45,63]. Основные из них представлены в таблице.

Чаще всего - это болезни билиарной системы и злоупотребление алкоголем, приоритет которых варьирует в зависимости от континента, страны, региона и контингента населения. Общая частота ОП, вызванного этими причинами, составляет 70-80%. На долю других факторов приходится 10-15% случаев заболевания, в 10-25% наблюдений заболевание носит идиопатический характер [31,63].

Отмечается сезонность заболеваемости ОП, особенно деструктивными формами, с максимумом проявления в зимний период и значительным уменьшением в летние месяцы, что связывают с изменениями характера питания населения, преобладанием в рационе зимних месяцев мясной и жирной пищи, недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, дефицитом витаминов, сезонным изменением иммунного статуса [1,7].

До настоящего времени не существует единой патогенетической концепции ОП. Предложен ряд теорий патогенеза, объясняющих механизм этого заболевания. Основные из них: каналикулярная или "общего канала" и протоковой гипертензии, сосудистая, нейрогенная, предполагающая поражение ацинарной ткани вследствие повышения тонуса блуждающего нерва, травматическая, инфекционно-аллергическая, вирусная, аутоиммунная, метаболическая и др.

Несмотря на различные взгляды на патогенез заболевания, большинство авторов признаёт, что любой из этиологических факторов вызывает цепь изменений, которые в конечном итоге приводят к активации проэнзима трипсиногена в трипсин [1,15,17,18,31,45,63].

В эксперименте на моделях ОП установлено, что образование трипсина может происходить как внутри ацинарных клеток путем слияния гранул зимогена с вакуолями лизосом и активации их гидролазами [18,34,63,63], так и внеклеточно, благодаря действию освобождающихся при разрушении клеток гидролаз (цитокиназы) на попадающие в окружающее вещество гранулы зимогена. При накоплении трипсина в тканях выше определенного критического уровня, превышающего суммарные защитные возможности ингибирующей системы организма, включающей эндогенно секретируемые ПЖ ингибиторы и циркулирующие в крови α_1 -антитрипсин (α_2 - протеиназа), α_2 - макроглобулин, начинается переваривание тканей железы собственными ферментами [11,17,31,55,63].

Экспериментально установлено, что трипсин в достаточно больших дозах самостоятельно способен вызывать некроз тканей, который, однако, по морфологической картине отличается от

наблюдаемого клинически [30]. В связи с этим считают, что важную роль в патогенезе деструктивных изменений при ОП играют и другие активируемые трипсином ферменты.

Химотрипсин и эластаза, подобно трипсину, при изолированном действии вызывают отёк, геморрагии и ограниченный некроз [19,36]. В то же время липолитические ферменты вызывают интенсивные некрозы ПЖ и повреждение прилегающих образований. Фосфолипаза А₂ с присущими ей выраженными цитолитическими свойствами повреждает клеточные мембраны [30,31], высвобождая лизолецитин, обладающий цитотоксическим действием [31]. Считают, что фосфолипаза ответственна за острое повреждение легких в связи с деградацией сурфактанта [52,60].

Активация эластазы ведет к разрушению эластичных компонентов сосудов, способствуя внутрисосудистым кровоизлияниям [11,35,20,28,33]. Активированная липаза вызывает жировой некроз перипанкреатической клетчатки, а детергенты, выделяемые при жировом некрозе, могут оказывать прямое токсическое действие на ацинарные клетки [1,15,31,63]. В связи с этим тучность является отягощающим фактором в отношении тяжелого панкреатита [15,21]. Трипсин активирует также комплемент и кинины [11,15,17,20,28,31,33,63], вызывающие внутрисосудистую коагуляцию, шок, ренальную недостаточность. Активация циркулирующим трипсином калликрейна ведет к высвобождению брадикинина и каллидина, обладающих вазоактивным эффектом, следствием которого являются сосудистые нарушения, ведущие к некрозу [11,15,17,18,20,43].

Наиболее распространенной является патогенетическая теория "общего канала (протока)" [5, II, 15,17,31,63]. Согласно этой теории особенности анатомического соопношения, существующие между общим желчным протоком и протоком ПЖ, способствуют рефлюксу желчи и содержимого ДПК, что ведет к активации ферментов внутри протоков и развитию ОП.

Однако данные клинических наблюдений и экспериментальных исследований показали, что для развития заболевания одного поступления желчи и содержимого ДПК недостаточно [15,17,31,63]. ОП возможен лишь при сочетании нескольких условий, прежде всего наличия препятствия для оттока панкреатического сока, повышения давления внутри панкреатического протока, присутствия инфекции, функциональных нарушениях эпителия протоков и ацинарной ткани [1,17..31,63]. Существует, однако, альтернативная точка зрения, согласно которой для развития ОП достаточно одного условия -протоковой гипертензии [8,50]. Рефлюксу желчи способствует закупорка общего протока или ампулы ВДС, причины которой могут быть самые разные (желчные камни, опухоли ПЖ, метастазы опухолей других органов, метаплазия эпителия протока и др.). Наиболее часто наблюдается закупорка желчными камнями, причём установлена зависимость развития заболевания от размера желчных камней (чаще при диаметре камней меньше 5 мм) и связанной с этим возможностью их продвижения в общий желчный проток [31,47,56]. Имеются данные о том, что от 2/3 до 3/4 идиопатических случаев ОП фактически связаны с закупоркой желчными микролитами и осадком, обнаруживаемыми при ультразвуковом обследовании больных ЭРПХГ [47,56]. Образованию желчных осадков способствуют полное парентеральное питание, беременность, трансплантация костного мозга, синдром приобретенного иммунодефицита и др. [27,31].

В реализации патогенетической роли протоковой гипертензии и рефлюкса желчи первостепенное значение, по мнению ряда авторов [1,11,15,31,59,63], имеют условия, снижающие жизнеспособность и, как следствие, резистентность эпителия протоков и ацинарной ткани к воздействию этих факторов. К числу их прежде всего относят сосудистые нарушения на уровне микроциркуляторного русла ПЖ. Эти нарушения могут быть вызваны как общими причинами, например, ишемия при шоке, когда кровоток органа уменьшается на 94%, так и местными, и обуславливают тканевую гипоксию, следствием которой является внутриклеточная активация ферментов гранул зимогена панкреоцитов с последующим выходом их во внеклеточное пространство.

Местными причинами нарушения внутриорганной гемо-микроциркуляции ПЖ могут быть иммунопатологические факторы [1,11,16-18] и активация аутомикрофлоры кишечника. Как указывают авторы, хронические заболевания ПЖ и других органов гепатопанкреатодуоденальной

зоны сопровождаются появлением в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и противоподжелудочных антител, титр которых повышается во время обострения. Причем, при выработке антител с избирательным поражением ПЖ патологические изменения могут возникать за счет образования и преципитации специфических антигена и антитела непосредственно в ткани железы, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Изменения усиливаются в результате набухания волокон коллагена и отека сосудистой стенки.

Указанные явления протекают на фоне активации свертывающей и угнетения противосвертывающей систем крови, что свойственно как самому панкреатиту (тромбопластиновый эффект трипсина и калликрейна), так и аутоиммунному процессу. Нарушение микроциркуляции ПЖ сопровождается также увеличением вязкости крови, что способствует агрегации форменных элементов и образованию микротромбов мелких сосудов. Это в свою очередь усугубляет эффект иммунопатологических реакций вследствие развития гипоксии. На тромбах фиксируются ЦИК, что еще больше усиливает их локальное цитопатологическое действие.

Кроме того, авторами экспериментально было подтверждено, что указанные нарушения микроциркуляции в сочетании с активацией иммунопатологических реакций создают благоприятные условия для развития дисбактериоза, активации условнопатогенной микрофлоры кишечника. В результате, с одной стороны, возрастает риск осложнений ОП вследствие присоединения вторичной инфекции, что усиливает воспаление ПЖ, с другой - усугубляется иммунная агрессия против нее и других органов за счет микробных антигенов Форсмана, сходных с органными антигенами человека. Прямым следствием этого является трансформация отечного панкреатита в панкреонекроз, в основе которого лежит феномен Санарелли-Шварцмана [17].

В литературе продолжает дискутироваться вопрос о значении желчи в патогенезе заболевания. Помимо приписываемой ей роли в активации панкреатических ферментов в последние годы появилась гипотеза, согласно которой желчь оказывает прямой панкреатоцитотоксический эффект в связи с возможностью накопления в ее составе высокоактивных свободных радикалов [35]. "Токсичная" желчь вырабатывается клетками печени благодаря активности ферментной системы цитохром Р-450. Такая желчь при рефлюксе в панкреатический проток может индуцировать ОП. Содержащиеся в желчи токсичные вещества способны включаться в работу последовательно протекающих в организме окислительно-восстановительных реакций с повреждением тканей в течение каждого цикла.

Источником высокотоксичных метаболитов могут быть также осуществляющие фагоцитоз полиморфноядерные нейтрофилы. Одним из важных механизмов уничтожения бактерий фагоцитами является образование кислород-производных свободных радикалов из молекулярного кислорода в процессе дыхания. Уничтожение бактерий происходит внутри фаголизосом, образующихся из фагосом и лизосом в процессе фагоцитоза. Однако существует короткая фаза, в течение которой содержимое лизосом и специфических гранул может попадать в окружающую среду в связи с преждевременным расплавлением клеточных мембран.

В некоторых работах изучалась окислительная токсичность желчи в связи с фагоцитарной активностью нейтрофилов. Полагают, что первоначальным следствием "окислительного стресса" независимо от его источников является нарушение существующей в условиях нормы поляризованной секреции ацинарных клеток, т.е. возникает так называемый "панкреостаз" [31]. Это ведет к внутриклеточному скоплению энзимов с последующей неполяризованной секрецией их через основание клеток в интерстиций. Такой тип выделения секрета в небольшом количестве существует в условиях нормы, о чем свидетельствует факт присутствия панкреатических энзимов в плазме здоровых лиц. В условиях нормы энзимы из интерстиция ПЖ через лимфатические пути поступают в кровяной ток. При патологических состояниях, когда большинство ацинарных клеток выделяет секрет не в просвет, а в межклеточное вещество, лимфатические пути быстро перенасыщаются [40].

Если окислительный стресс уменьшается или ликвидируется, нормальная полярная секреция может восстановиться. Экспериментально установлено, что такая ситуация характерна для случаев, когда острый отечный панкреатит разрешается без серьезных последствий - геморрагий и

некроза. В других случаях поражение железы прогрессируют и развивается некротический панкреатит (НП), что объясняется активацией трипсина [15,17,31] и самоперевариванием ПЖ. Последнее ведет к активации полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, что подтверждается присутствием продуктов жизнедеятельности лейкоцитов внутри панкреатической ткани и в составе асцитической жидкости [20], а также ранним появлением нейтрофилов при экспериментальном панкреатите.

Таблица

Основные причины острого панкреатита

Причины панкреатита	Авторы
Закупорка желчевыводящих БДС и панкреатических протоков: Холедохолитиаз. Опухоли БДС и поджелудочной железы. Закупорка БДС глистами, инородными телами, pancreas divisum и закупорка добавочного протока ПЖ. Киста холедоха Периапулярный дивертикул ДПК Гипертензия сфинктера Одди	[18,29,31,38,41], [42,62-64,69]
Яды и лекарственные препараты: Яды-этиловый и метиловый спирты, яд скопиона, фосфогорганические пестициды и др.; Лекарства – азатиоприн, меркаптопурин, вальпройковая кислота, астрогены, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин, пентамидин, фуросемид, сульфонамиды, метилдопа, циметидин, ранитидин, сулиндак, диданозин, ацетаминофен, эритромицин, салицилаты	[31,46,49,63,6-6]
Травмы: тупая травма живота, послеоперационная травма, эндоскопическая сфинктеротомия, манометрия сфинктера Одди, эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография (ЭРПХГ)	[8,26,31,32,61-63]
Метаболические нарушения: Гиперглицидемия. Гиперкальциемия	[31,35,53,63]
Наследственные заболевания	[31,63]
Инфекции: Паразитарная (аскаридоз, клонорхиаз); Вирусная – паротит, краснуха, гепатит А, В, вирус В, экзавирус, аденовирус, цитомегаловирус, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); Бактериальная – микоплазма, <i>Campylobacter jejuni</i> , микобактерия туберкулеза, легионелла, лептоспира, <i>m. avium complex</i>	[27,31,41,63]
Сосудистые нарушения: Ишемия – гипоперфузия (после кардиохирургического вмешательства). Атеросклеротическая эмболия. Васкулиты – системная красная волчанка, узелковый периартериит. Злокачественная гипертония	[17,31,63]
Прочие: Перфоративная язва желудка и ДП, болезнь рона, синдром Рейно, кистозный фиброз ПЖ. Гипотермия	[31,63,67]
Идиопатические	[31,47,56,63]

Наряду с этим важную роль играют нейрогенный и протоковый факторы [1,11,15,17]. Вегетативная симпатическая иннервация регулирует внутриорганное кровообращение ПЖ, парасимпатическая - воздействует на секрецию. Нарушение динамического равновесия в их функционировании ведет к нарушению кровообращения (ангиоспазм и гипоксия) и усилению секреции. Указанные изменения в сочетании с нарушением проходимости протоков могут привести к очаговому повреждению ацинарной ткани с последующим включением описанных выше механизмов.

Второй наиболее частой причиной (17-45% случаев) ОП является алкоголь [1,10,11,15,17,18,31,41,45,63]. В отношении механизма его действия существуют три гипотезы: первая - это непосредственное токсическое повреждение ацинарных клеток этанолом или его метаболитом ацетальдегидом, которые поступают в ПЖ с током крови; вторая - путем образования протеиновых пробок в протоках железы; третья - путем изменения состава желчи за счет образования высокорективных свободных радикалов и прямого токсического воздействия на клетки при одновременном повышении давления в протоках.

Значительное внимание в этиологии ОП уделяется действию лекарственных препаратов. Имеются сообщения о развитии ОП после приема 85 лекарственных препаратов разной химической структуры, однако доказательства их связи с развитием заболевания не всегда достаточны, а механизмы действия не установлены [31,49,63,66].

Данные о роли гиперлипидемии и гиперлипопротеинемии в развитии ОП противоречивы. Высказывается мнение о значении гиперлипидемии в патогенезе алкогольного панкреатита [1,31,63]. Дискуссионным является также вопрос о роли гиперкальциемии, в том числе связанной с первичным и вторичным нарушением функции (гиперфункцией) щитовидной железы [27,31,63]. По данным, полученным в эксперименте на крысах и морских свинках, острая гиперкальциемия вызывает некроз ацинарных клеток и внутрисекреторную преципитацию белка [31].

У больных хроническим пиелонефритом ОП может развиваться в результате медикаментозной гиперкальциемии, наступающей после гемодиализа, осуществляемого на дому при отсутствии лепонизатора, смягчающего воду в диализной системе [31], инфузий кальциевого теста у больных в терминальной стадии почечных заболеваний, после общего парентерального питания [35].

У больных с гиперфункцией паращитовидной железы ОП развивается в связи с гиперкальциемией после приема больших доз витамина Д, у больных Т-клеточной лейкемией, метастазами рака в кости скелета - в результате гиперкальциемии, связанной с разрушением костной ткани [53].

ОП в тяжелой форме наблюдается также при гиперкальциемии, обусловленной наследственным снижением экскреции Са с мочой [63].

Патогенез ОП при гиперкальциемии до конца неясен. Предполагается, что высокий уровень ионов Са в крови оказывает тромбогенное действие, вызывая множество микротромбов в ПЖ. Высказывается мнение о роли Са как фактора в аутокаталитической активации трипсина [2,31].

Сложными и неоднозначными представляются и патофизиологические механизмы смертельного исхода при ОП, которые, согласно сложившимся взглядам [8,18,31, 45,63], включают воздействие патологических изменений в железе как на саму железу, окружающие органы и ткани, так и одновременное действие на весь организм в связи с высвобождением вазоактивных пептидов в результате активации трипсином их предшественников в плазме крови, что индуцирует системную вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости и гиповолемию. Следствием этого является шок, сердечно-сосудистая, почечно-печеночная и дыхательная недостаточность, энцефалопатия, затем присоединяются локальные и генерализованные эффекты патогенной микрофлоры. Некротически измененная ПЖ становится по данным разных авторов [3,21,22,37,51,57,63] в 40-60% случаев вторично инфицированной, обычно грамотрицательной микрофлорой, транслоцированной из пищеварительного канала. Раннее присоединение инфекции при первично асептическом воспалении ПЖ и перипанкреатической клетчатки (в течение 1 -2 недель от начала заболевания) рассматривается в качестве одной из причин высокой летальности при ОП [4,9,12,18,21, 24,25,51,57]. В то же время стихание воспаления в ПЖ, его ограничение с последующим формированием абсцессов сопровождается более низким уровнем смертности.

В ряде экспериментальных и клинических работ было показано [31], что бактериальная инфекция способствует превращению отека панкреатита в некротический, утяжеляет его течение. Имеются данные [68], что лишь микроорганизмы, способные вырабатывать мембраноповреждающие токсины, а также провоцирующие выделение токсинов из тканей хозяина, типа лизолецитина, могут быть причиной деструктивного панкреатита. Этими свойствами обладает грамположительная микрофлора, обнаруживаемая, как правило, в резецированных тканях ПЖ.

Целенаправленные исследования зависимости смертельных исходов при ОП от патологических изменений [6,31] показали, что они не всегда коррелируют с объемом поражения ткани ПЖ, а тяжесть поражения зависит от продолжительности заболевания. Продолжительность болезни более трех недель может привести к полному некрозу и аутолизу ПЖ, что является причиной тяжелых осложнений и летальных исходов.

По данным В.С. Земскова и соавт. [6], смертельные исходы при ОП часто обусловлены вторичными патологическими изменениями в парапанкреатической зоне (парапанкреатиты), индуцированными первоначально поступлением ферментов из ПЖ, а в дальнейшем приобретающими автономный характер благодаря активации лизосомальными коэнзимами парапанкреатической клетчатки.

Авторы обнаружили значительное поражение парапанкреатической клетчатки при менее выраженных изменениях непосредственно в ткани ПЖ у 100% умерших от деструктивных форм ОП и считают поэтому, что парапанкреатит как осложнение панкреатита определяет тяжесть течения и фатальный исход этого заболевания.

Тяжелое течение ОП, как известно, сопровождается развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и локальных гнойно-септических осложнений (ГСО). ПОН на ранних стадиях заболевания обусловлена системным воспалительным респонд-синдромом (SIRS), на поздних - локальными ГСО и сепсисом [9,14,15,17,31,39]. SIRS опосредуется противовоспалительными цитокинами, в том числе TNF- α (фактор некроза опухоли - α) и IL-1 (интерлейкин-1), которые высвобождаются из активированных тканевых макрофагов- моноцитов. При экспериментальном ОП установлено, что TNF- α и IL-1 сначала образуются в ПЖ, позже - в печени, легких, селезенке, подтверждая, что недостаточность функции отдаленных органов опосредуется цитокинами [54]. При этом в циркуляции обнаруживаются рецепторы цитокинов. Концентрация рецепторов TNF в сыворотке является прогностическим критерием развития ПОН, даже если непосредственно TNF не обнаруживается [54].

В основе развития легочной недостаточности [17,18,31,63] лежит повреждение альвеоло-капиллярных мембран, разрушение сурфактанта фосфолипазой A₂, а также поражение сосудов и клеток легких, обусловленное гиперлипидемией. Аналогичные механизмы обуславливают повреждение почечных канальцев и клубочков и лежат в основе ренальной недостаточности.

Скопление в брюшной полости воспалительного экссудата, богатого активированными панкреатическими ферментами, приводит к перитониту, расплавлению тканей и органов с образованием забрюшинных затеков, эрозий сосудов, некрозу желудка, кишечника с образованием свищей. Забрюшинная клетчатка служит благоприятной средой для размножения микрофлоры, что приводит к гнойным осложнениям и сепсису [9,15,17,24,31,63].

Указанные изменения вызывают рефлекторный парез кишечника с последующей динамической, а затем и паретической непроходимостью. Образование воспалительного инфильтрата в области ПЖ и прилегающих отделах толстой кишки может создавать механическую непроходимость, что влечет за собой нарушение белково-электролитного обмена и утяжеляет течение заболевания. Отек и уплотнение головки ПЖ может привести к желтухе в результате сдавления дистального отдела желчного протока [11,15,17,31,63].

Таким образом, в настоящее время нет единого представления об этиологии и патогенезе ОП. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования указывают на возможность развития ОП под воздействием самых разных причин. Вместе с тем, вопрос о том, каким образом эти причины вызывают более или менее сходные патологические изменения в ПЖ, проявляющиеся в виде ОП, не всегда понятен. Окончательное выяснение механизмов развития ОП требует дальнейших исследований, от результатов которых в значительной мере зависит успешное решение практической задачи - выбор рационального лечения и его эффективность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белый И.С., Десятник В.И., Вахтангишвили Р.Ш. Деструктивный панкреатит. -Киев: Здоров'я, 1986. -128 с.
2. Богер М.М., Методы исследования поджелудочной железы /Отв. ред. С.М. Гвало. - Новосибирск: Наука, Сибирское отд., 1982. -240 с.
3. Брехов Е.И., Северцев А.Н., Чегин В.М., Кулешов И.Ю. Динамическая оментопанкреатостомия в лечении острого деструктивного панкреатита//Хирургия. -1991. -№2. -С. 127- 133.
4. Буянов В. В., Умеренное А. Г. Хирургическое лечение гнойного панкреатита /Прогресс в хирургии: Тез. докл. Всес. научн. конф. -М., 1990. -С. 79-80.
- 3.Виноградов В.В., Базилевич Ф.В., Зима П.И., Денисенко В.И. Обтурационный панкреатит /Панкреонекроз (диагностика. лечение). - М.: МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. 1987. -С. 19-24.
- б.Земсков В.С., Денека С.Р., Ковальська І.О., Сусак Я.М. Клініко-морфологічні аспекти парапанкреатиту / Актуальні проблеми пинкреатогепатобіарнош. та судинно. хІрурги:

Збірник робіт наукової конференції, присвяченої 80-річчю з дня народження академіка О.О.Шалимова. -Київ: Клична хІрургія, 1998. -С.69-70.

7.Лащевкер В.М. Острый панкреатит (клиника, диагностика, лечение). -Київ: Здоров'я. 1982. -165с.

3.Лупальцов В.И. Острый послеоперационный панкреатит. -Київ: Здоров'я, 1988.-134с.

9.Шалимов А.А., Лифшиц Ю.З., Крыжевский В.В. и др. Модифицированная тактика лечения больных некротическим панкреатитом //Клин. хІрургІя. -1994,-№11.-С.3-6.

10.Панкреонекроз (диагностика, лечение): респ. сб. на-учн. трудов/Под ред. В.В.Лантева. -М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, 1987. -144 с.

11. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.М. Острый панкреатит. -М.: Медицина, 1983. -240 с.

12.Савельев В.С., Кубышкин В.А., Казанцев Г.Б. Роль прогнозирования течения панкреонекроза в выборе лечебной тактики//Хирургия. -1988. -№9. -С.72~79.

13.Смирнов Д.А. Острый панкреатит и биоантиоксиданты //Хирургия. -1994. -№1. -С.30-32.

14. Филін В.И. Острые заболевания и повреждения поджелудочной железы. Ленинград: Медицина, 1982. -246 с.

15. Филін В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей. - Санкт-Петербург: Питер, 1994. -410 с.

16.Чаплынский В.В., Гнатышак А.И. Острый панкреатит. - М.: Медицина. -1971.-153 с.

17.Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. - Киев: Наукова думка, 1990. -270 с.

18.Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиховский А.П. Хирургия поджелудочной железы. - Симферополь: Таврида, 1997. -560 с.

19. Anderson M.C., Schiller fV.R. Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas //Amer.J.Surg.-1988. -V.115. №1. -P. 118-127.

20. Baidin G. K Release of vasoactive substances in ascites and blood in acute pancreatitis; /Acute pancreatitis: research and clinical management /Eds. Beger H.G., Buchler M. -Berlin: Springer-Verlag. -1987. -S.63-70.

21.Beger H.G., Rittner R., Block S., Buckler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study//Gastroenterology. -1986. -№91.-P.433-438.

22. Beger H.G., Rau B. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis//Ann. Ital. Chirurgia. -1995. -V.66, №2. -P.209-215.

23.Birk D., Schoenberg M.H., Eisele S., Mbock A. The role of oxygen radicals in acute pancreatitis. Clinical and. experimental results of therapy with free radical scavengers //Medizinische Klinik. -1995. -Bd.1. -S.32-35.

24.Bittner R. Clinical significance and management of pancreatic abscess and infected necrosis complicating acute pancreatitis//Ann. Ital. Chirurgio.-1995.-V.66.№2.-P.217-222.

25.Bittner R., Block S., Buchler M. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complication in acute pancreatitis // Dig.dis.Sci.-1987.-V.32.-P.1082-1087.

26.Camargo C.A., Greig P.D., Levy G.A., Clavien P.A. Acute pancreatitis following liver transplantation //Journ.Amer. College Surgeons.-1995.-V.181.NQ3.-P.249-256.

27.Cappeil M.S., Hassan T. Pancreatic disease in patient with the acquired immunodeficiency syndrome //Pract. Gastroenterol.-1993.- V.17.-P. 18-24.

28.Complement activation and complement control proteins in acute pancreatitis/J.T. Whicher, M.P.Barne, A.Brownetal.//Gut-1982. -№23. -S. 944-950.

29.Cravero D., Reggio D., Regge D., Palelli E. Acute biliary pancreatitis. Therapeutic approach//MinervaChir.-1991.-V.46.NQ 23-24.-P. 1235-1243.

30. Creutzfeldt W., Schmidl H. Aethiology and pathogenesis of pancreatitis (current concepts) //Scand.J.Gastroenterol.-1970.-Suppl.6.-P.47.

31.Cruickhank A.H. Non-infective acute pancreatitis // Pathology of Pancreas.-1995. -P. 12.

32.Does the use of non-ionic contrast prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a prospective multicenter study / R.A. Bedford, G.K. Johnson, J. E., Geenen et al.//Gastrointest. Endosc. -1993.-V.39.-P.315.

33. *Endotoxaemia and complement activation in acute pancreatitis in man*/A.K. Foulis, W.R. Murray, D. Galloway et al. // *Cul*-1982.-№23, S. 656-661.
34. *Figarella C., Amouric M., Guy-Crotte O. Enzyme activation and liberation: intracellular / extracellular events / Acute pancreatitis : research and clinical management / Eds. Beger H. G., Buchler M. -Berlin:Springer-Verlag.-1987.S.53-60.*
35. *Gafter U. Mandel E. M., Hur Zahav L. Weiss S. Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia : occurrence in a patient with breast carcinoma*//*Jama*.-1976.-V.215. -P.2004-2008.
36. *Geokas M.C. Acute pancreatitis* // *Cahf. Med.*-1972.-V. 117.-P25-39.
37. *Gerzov S.G., Banks P.A., Robbins A.H. Early diagnosis of pancreatic. infection by computed tomography-guided aspiration* // *Gastroenterology*.-1987.-V.93.-P. 1315-1320.
38. *Gutman M., Inbar M., Klausner J.M. Metastases-induced acute pancreatitis: a rare presentation of cancer* // *Eur. J. Surg. Oncol.*-1993.-V.19.No3.-P.302-304.
39. *Harris J.A., Jury P.P., Calto J., Glover I.L Closed drainage versus open packing of infected pancreatic necrosis* // *Amer. Surgeon*.-1995.-V.61, №7. -P.612-617.
40. *Hollender L.F., Lehnert P., Wanke M., Nagei M. General and special diagnosis. Differential diagnosis* // *Acute pancreatitis*. -Munich: Vienna; Baltimore: Urban&Schwarzcnberg, 1983.-P.70-91.
41. *Hsia S.H., Chang M. N. Ascariasis associated with acute pancreatitis in a child*//*Acta Paediatr. Sinica*.- 1995.-V.36.NQ 2. -P. 128-130.
42. *Keith R.G. Surgery for pancreas divisium* // *Gastr. Endosc. Clin. N. Am.* -1995.-V.5.N21.-P.171-180
43. *Klar E., Messmer A., Warsaw A.L, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis : mechanism, significance and therapy* // *Brit. J. Surg.*- 1990.-V.77.-P. 1205-1210.
44. *Kuklinski B., Zimmermann T., Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy* // *Medizinische Klinik*.-1995.-Bd. 1.-S.36-41.
45. *Kummerle F., Hollender L.F., Lehrnert P., Wanke M. Akute pankreatitis -interdisziplinare Standardhestimmung* // *Ned. Welt*.-1984.-Bd 35, Isle 8S-9.-S. 240-251
46. *Lee M. S. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning - a case report and review*//*Singapore Med.J.*-1989.-V.30.-P.599-601.
47. *Lee S.P., Nicolls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis* // *N Eng U Med.* - 1992.-№ 326.-P.589-593.
48. *Maus T. P. Pseudoaneurysm hemorrhage as a complication of pancreatitis*//*Mayo. Clin. Proc.*- 1993.-V.68, №9.P.895-896.
49. *McArthur A. Review article: drug-induced pancreatitis*// *Aliment Pharmacol. Ther.* -1996. -V.10. №1. -P.23-28.
50. *Moody F.G., Senninger N., Runkel N. Another challenge to the Opie myth*//*Gastroenterology*.- 1993.-NQ 104.-P.927-931
51. *Necrosectomy and laparostomy - a combined therapeutic concept in acute necrotizing pancreatitis* /R.Fugger, P. Gotzinger, T.Sautner et al//*Europ. Journ. Surg.*-1995.-V. 161. № 2.-P. 103-107.
52. *Nevalainen T.J., Aho H.J. Phospholipase A2 in acute pancreatitis*/Acute pancreatitis: research and clinical management /Eds. Beger H.G., Buchler M. -Berlin: Springer-Verlag.-1987.-S.71-78.
53. *Nixter C. G. Ir., Keynes W.M., Cope O. Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism* // *N. Eng U. Med.*-1962.-V.266.-P.265-272.
54. *Norman J.G. et al. Tissues-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis* // *Dig. Dis. Sci.* -1997.-V.42. - P. 1783-1788.
55. *Ohisson K. A. The role of protease and protease inhibitors in the pathophysiology of acute severe pancreatitis* // *Gastrointest, Emergencies. Proc. 1 et Int Symp. Oxford. Stockholm, 1975, 1977.*-P.325-328.
56. *Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis : prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy* / E.Ros, S. Navarro. C. Bru et al. // *Gastroenterology*.- 1991.-NQ 101-P. 1701-1709.

57. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis / T. Foitzik, C. Fernandez-del Castillo, M.J. Ferraro et al. // *Ann. of Surgery.* -1995.-V.222.NQ2.-P. 179-185.

58. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem // *Surg. Gynecol. And Obstet.* -1993.-V.176.NQ 5.-P.480-483.

59. Protective effects of prophylaxis with a protease inhibitor and free radical scavenger against a temporary ischemia model of pancreatitis / T. Hiran., H. Furuyama, Y. Kawakami et al. // *Cunad.J. of Surg.* -1995.-V.38.NQ3.-P.241-248.

60. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis // M. Buchler, P. Malfertheiner, H. Schadtich et al. // *Gastroenterology.* -1989.-NQ97-P.1521-1526.

61. Sherman S., Troiano P.P., Hawes R.H., Lehman G.A. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter // *Gastrointest. Endosc.* -1990.-V.36.-P.462-466.

62. Significance of prognostic parameters in acute pancreatitis / T. Guastella, M. Scuderi., Di-Stefano A. et al // *G. Chir.* -1993.-V.14.NQ 6.-P.289-94.

63. Sleinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis // *Engl. Journ. Med.* -1994.-V.310. №17.-P.1198-1209.

64. Stewart K.C., Dicrout W.J., Urschel J.D. Metastases-induced acute pancreatitis as the initial manifestation of bronchogenic carcinoma // *Chest.* -1991.-V.104, No 1. -P.58-100.

65. The effect of chloroquine administration on two experimental models of acute pancreatitis / M. M. Lerch, A. K. Saluja, R. Dawra et al // *Gastroenterology.* -1993.-№104.-P. 1768-1779.

66. Underwood T. W., Frye C. B. Drug-induced pancreatitis // *Clin. Pharm.* -1993.-V.12,N26.-P.440-448.

67. Warsaw A.L., Lesser P.B. Amylase clearance in differentiating acute pancreatitis from peptic ulcer with hyperamylasemia // *Ann .Surg.* 1995.-V.181.-P.314-316.

68. Warsaw A.L., Lesser P.B. The pathogenesis of pulmonary oedema in acute pancreatitis // *Ann.Surg.* -1995.-y.182.-№ 4.-P.505-510.

69. Welbourn C.R., Beckly D.E., Eyre-Brook I.A. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis // *Gut* -1995.II/.37.№ 1.-P. 119-120.