

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В.С. Тарасенко, зав. каф., проф., Оренбургский Государственный Медицинский Университет, д-р мед. наук, k_gspstry@orgma.ru

В работе представлены данные собственных экспериментально – клинических исследований, охватывающих 25-летний период и некоторые публикации, касающиеся острого панкреатита и нарушений функции печени, с точки зрения патогенеза и патоморфологии.

Ключевые слова: Острый панкреатит, поражение печени.

PATHOLOGICAL MECHANISMS OF ACUTE PANCREATITIS

V.S. Tarasenko, Head of Department, Professor, Orenburg State Medical University, Ph. D. of Medical Sciences, k_gspstry@orgma.ru

The paper presents the results of own experimental and clinical research, covering a period of 25 years and some publications relating to acute pancreatitis and liver dysfunction, from the point of view of pathogenesis and pathomorphology.

Keywords: Acute pancreatitis, liver damage.

Острый панкреатит в настоящее время остается одной из важнейших проблем экстренной абдоминальной хирургии. Ежегодный рост числа больных острым панкреатитом, высокая частота осложнений с системными последствиями определяют актуальность данной патологии. Несмотря на то, что в 70–80 % наблюдений заболевание характеризуется относительно благоприятной клинической картиной, в 20–30 % случаев отмечается тяжелое течение процесса, обусловленное развитием деструктивных форм острого панкреатита, при которых летальность достигает 15–40 %.

Известно, что воспалительные реакции неспецифичны, они проявляются при любом повреждении тканей и иммунном конфликте. При этом происходит активация нейтрофилов, макрофагов и комплемента, системы свертывания крови. При воспалении непосредственно в поджелудочной железе увеличивается выработка эндотелием капилляров веществ, поддерживающих адгезию лейкоцитов крови. Считается, что активация эндотелия капилляров обуславливает повышение проницаемости их стенки, образование агрегатов лейкоцитов, выброс факторов хемотаксиса и ускорение фагоцитоза. Повышенный выброс в кровоток провоспалительных цитокинов и других медиаторов способствует генерализации воспалительной реакции, миграции лейкоцитов в органы, отдаленные от поджелудочной железы. При этом массивное и длительное поступление токсических веществ, продуктов липопероксидации (малоновый диальдегид – МДА, диеновые конъюгаты – ДК) во внутренние среды организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) становятся фактором повреждения различных органов и систем.

При развитии острого панкреатита патологический процесс не ограничивается изолированным поражением поджелудочной железы, а сопровождается вовлечением множества висцеральных органов и систем организма. Системные проявления острого воспаления поджелудочной железы обусловлены развитием эндогенной интоксикации, которая является многогранным патологическим процессом, основными проявлениями которого выступают системная гипоксия тканей и нарушения метаболизма. В этой связи токсемические и септические осложнения острого панкреатита по-прежнему остаются основной причиной

смерти у пациентов с данным заболеванием. Наблюдается частое развитие гнойно-воспалительных осложнений: парапанкреатический инфильтрат, забрюшинная флегмона, абсцесс, перитонит.

Исследования последних лет доказали важную патогенетическую роль вторичного инфицирования очагов панкреонекроза условно-патогенными микроорганизмами из просвета желудочно-кишечного тракта. Усилению феномена транслокации кишечной микрофлоры, представленной преимущественно кишечной палочкой в ассоциации во внутренние органы по мере прогрессирования деструктивных изменений в поджелудочной железе, способствует нарушение структурной целостности оболочки желудочно – кишечного и интенсивным накоплением микроорганизмов. Установлен параллелизм между степенью деструкции поджелудочной железы и уровнем бактериальной обсемененности внутренних органов, в том числе и поджелудочной железы. Картина деструктивных изменений сопровождается эрозированием и «оголением» ямочного эпителия желудка и ворсин кишечника с одновременной вазодилатацией и экстравазацией плазмы и форменных элементов крови.

При деструктивных формах острого панкреатита часто происходит инфицирование. К настоящему времени установлено, что основными возбудителями панкреатической инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности, *Escherichia coli* (27–35%), *Enterococcus* (24–26%), *Staphylococcus aureus* (14–16%), *Staphylococcus epidermidis* (15%), *Klebsiella* (15%), *Pseudomonas spp.* (7–11%) и *Streptococcus* (4–7%). Обращает на себя внимание высокий уровень псевдомонадной, стафилококковой и грибковой инфекции. Анаэробная инфекция выявляется в 15% случаев инфицированного панкреонекроза. Полимикробный характер инфицирования чаще отмечен у больных с панкреатогенными абсцессами, нежели при инфицированном панкреонекрозе.

В поджелудочной железе в результате действия различных причин: нарушения оттока секрета поджелудочной железы, реализации неблагоприятного влияния факторов нейрогуморального и сосудистого характера, токсико-аллергических воздействий, первично повреждается ацинарная клетка с появлением микроочагового некроза. С другой стороны, повреждается сосудистое русло органа с развитием ишемии, выраженного геморрагического отека, появлением некротических изменений паренхимы и стромы поджелудочной железы и, как результат этого – начинает прогрессировать некробиотический процесс в ацинарном аппарате.

Значительное место в патогенезе острого панкреатита занимают нарушения со стороны микроциркуляторного русла. При этом отмечена определенная стадийность данного процесса – кратковременная вазоконстрикция сменяется стойкой вазодилатацией с развитием стаза, диapedеза форменных элементов крови, при электронно – микроскопическом исследовании выявляются выраженный отек, истончение эндотелия, формирование в нем фенестр, формирование широких межклеточных щелей вследствие разрушения межмембранных контактов, разрыхления и повреждения базальной мембраны, что в конечном итоге, приводит к развитию сладж – синдрома, тромбоза и выраженных геморрагий.

В ранней стадии острого панкреатита ключевую роль играет ухудшение панкреатической микроциркуляции. Предрасполагающими механизмами являются: усиление сосудистой проницаемости, уменьшение кровотока, нарушение лейкоцит-эндотелиального взаимодействия и формирование внутрисосудистого тромба. Усиление сосудистой проницаемости происходит под воздействием активизированной калликреин-кининовой системы и свободных радикалов кислорода, процессы регенерации паренхимы и стромы поджелудочной железы лимитированы, особенно в условиях эндогенного инфицирования, особенно при контаминации эшерихиозной флорой. Взаимодействие лейкоцитов с сосудистой стенкой обычно вторично и наступает уже после изменения панкреатической микроциркуляции при остром панкреатите.

По мнению Тарасенко В.С. с соавт. (2000, 2011), первичным источником инфицирования при остром деструктивном панкреатите является 12-ти перстная кишка в состоянии ее динамической непроходимости, а вторичным – хирургическое вмешательство, послеоперационная динамическая кишечная непроходимость и неадекватное дренирование брюшной полости и сальниковой сумки.

В многочисленных публикациях, посвященных общебиологическим вопросам механизма транслокации, источником, определяющим вторичное инфицирование железы, является просвет пищеварительного тракта. Наиболее часто эндогенные и инфекционные очаги обусловлены грамотрицательными энтеробактериями, в том числе, эшерихиями, клебсиеллами, протейями. Возбудители, выделенные из фекалий, крови и ран, часто бывают идентичны.

Внутриорганная активация протео – и липолитических ферментов приводит к каскадному высвобождению кининов и цитокинов и к выраженному повышению сосудистой проницаемости. В дальнейшем развиваются отек стромы железы, спазм и сдавление сосудов, вторичная ишемия и некроз паренхимы, протекающие в условиях так называемого «окислительного стресса» (сочетание синдромов гипоксии и гиперпероксидации).

Ряд авторов (Тарасенко В.С., 2000; Демин Д.Б., 2010) отмечают, что при остром панкреатите происходит усиление перекисного окисления липидов, в результате чего в мембранах клеток происходит избыточное накопление его продуктов – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, оказывающих повреждающее действие на панкреатоциты и гепатоциты.

Важная роль в физиологии и патологии печени отводится гепатопортальной циркуляции. Несмотря на то, что изменение портального кровотока является стереотипной реакцией печени на микроциркуляторном уровне, при панкреонекрозе это является дополнительным фактором, определяющим нарушение цитофизиологии гепатоцитов. Известно, что пусковым механизмом этой реакции является изменение гомеостаза и объема портальной крови. Показано блокирование портального кровотока при введении в портальную систему глюкозы, раствора Эрла, реополиглюкина и даже собственной крови. Обнаруженный феномен рассматривается как тонкий регуляторный механизм, направленный на временную изоляцию паренхимы печени от соприкосновения с чрезвычайными раздражителями. Возникающая редуция кровотока по воротной вене и печеночной артерии на фоне гипертонуса приводит к ишемии и гипоксии, и развитию патологического процесса в паренхиме печени.

При остром панкреатите выделяются многочисленные медиаторы воспаления, которые по системе воротной вены попадают в печень, стимулируя высвобождение второй волны медиаторов. При этом концентрации цитокинов в легких, печени и селезенке превосходят соответствующие показатели в сыворотке крови, а в сердце, почках и головном мозге уровни цитокинов не определяются, подтверждая тем самым, что резидентные макрофаги, а не циркулирующие нейтрофилы, являются основным источником этих медиаторов.

Выделяющиеся активированные панкреатические ферменты, в частности эластаза, способны стимулировать синтез цитокинов в клетках Купфера. В ответ на стимуляцию эти клетки синтезируют большое количество оксида азота, который является важным медиатором системных гемодинамических нарушений и оксидативного повреждения тканей. Под влиянием цитокинов и активированных панкреатических ферментов развиваются микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся спазмом артериол и формированием микротромбов, что, в свою очередь, вызывает ишемически-реперфузионные нарушения. Острый панкреатит приводит к значительному угнетению энергетического обмена в печени, тяжелому внутриклеточному ацидозу и быстрому накоплению внутриклеточного натрия. Кроме того, медиаторы воспаления угнетают бактерицидную активность клеток Kupffer, что может способствовать бактериальной диссеминации.

Клинико–лабораторные проявления возникающего гепатопривного синдрома подтверждаются патоморфологическими изменениями в виде картины острого гепатита с жировой дистрофией периферии долек и появлением «пенистых клеток».

Ведущими причинами функциональных изменений печени при остром панкреатите являются развивающиеся глубокие микроциркуляторные расстройства, дегенеративно – дистрофические изменения гепатоцитов и декомпенсация механизмов репарации. Усугубляющим фактором повреждения печени является инициация апоптоза гепатоцитов и панкреатоцитов. В настоящее время проблеме апоптоза и связанных с ним процессам репарации и регенерации тканей уделяется большое внимание.

При остром панкреатите в начальных стадиях развития заболевания макроскопически в печени отмечается резко выраженное полнокровие, часто в субкапсулярных отделах определяются крупные участки неправильной формы желтовато-красного цвета. На микроскопическом уровне отмечается резко выраженное кровенаполнение центральных вен и синусоидов, эритро- и лейкостазы. По мере нарастания циркуляторных нарушений происходят дистрофические изменения не только эндотелиоцитов, но и гепатоцитов. В них наблюдается белковая дистрофия, полиморфно-капельное ожирение.

Морфологические и функциональные нарушения печени играют определяющую роль в проявлении токсических свойств крови и лимфы. Так, развитие токсического гепатита при остром панкреатите во многом определяет уровень токсемии. Среди многих патогенных факторов поражения печени ведущим является участие медиаторов воспаления и свободных радикалов кислорода.

Ишемическая деструкция тканей в очаге поражения является основным фактором в развитии эндогенной интоксикации организма. Главная роль при этом принадлежит двум механизмам тканевой гипоксии – активации перекисного окисления липидов и запуску анаэробного гликолиза. При суммировании этих процессов происходит развитие полиорганной недостаточности.

На интегральные характеристики тяжести патологического процесса в популяции больных острым панкреатитом, несомненно, влияет дальнейшее совершенствование патогенетических методов лечения. Несмотря на хорошо изученную этиологию данного заболевания, имеются спорные вопросы, касающиеся патогенеза его различных форм, а также следует признать недостаточную эффективность используемых методов воздействия на патологический процесс в поджелудочной железе.

Острый панкреатит ставит перед врачами ряд сложных задач, от правильности которых зависит результат лечения. Прежде всего, это касается деструктивного панкреатита.

Проблема эффективного лечения острого панкреатита до настоящего времени окончательно не решена. Многие исследователи едины только в том, что лечение острого панкреатита должно начинаться с комплексной патогенетической консервативной терапии. Применение антибиотиков при остром панкреатите основывается на том факте, что летальность при инфицированном панкреонекрозе выше, чем при стерильном. В Кокрановском систематическом обзоре рассматриваемой тематики было рекомендовано использование антибиотиков широкого спектра, активных в отношении возбудителей интраабдоминальных инфекций (цефуроксим, ципрофлоксацин, имипенемы или офлоксацин в сочетании с метронидазолом). Использование антибиотиков является стандартом в лечении больных инфицированным панкреонекрозом).

Вместе с тем, остается недостаточно изученным вопрос местного медикаментозного воздействия на паренхиму поджелудочной железы и печени при остром деструктивном панкреатите, сопровождаемым инфицированием участков некроза и паренхимы органа, с целью подавления бактериальной флоры, стимуляции репаративных процессов тканевых элементов поджелудочной железы и печени при остром панкреатите, профилактики недоста-

точности печени и предупреждения развития осложнений. Важную роль в восстановлении функции пораженных органов играет репаративная регенерация тканей с вовлечением процесса гистогенеза клеток различных дифферонов. Особенно это касается обоснования использования гипоталамических нонапептидов как биорегуляторов клеточного и тканевого гомеостаза, стимуляторов репаративных гистогенезов.

К настоящему времени в лечении острого панкреатита достигнуты определенные успехи, однако ряд вопросов профилактики полиорганной, в частности, печеночной недостаточности, остаются малоизученными. Современный подход к лечению больных острым панкреатитом «диктует» необходимость привязки проводимой терапии к стадийным особенностям течения панкреатита с учетом данных динамического обследования: результатов лабораторных анализов, УЗИ, КТ, гистологического исследования интраоперационного материала, в том числе с использованием методов электронной микроскопии и иммуноцитохимии. Лечебная тактика при остром панкреатите по длительности консервативной терапии, срокам и объему оперативного вмешательства остается дискуссионной). Ее успешное решение будет зависеть от улучшения диагностики, разработки новых методов лечения заболевания и его осложнений.

Заключение

По результатам клинично-экспериментальных исследований по проблеме острого деструктивного панкреатита получены патенты РФ на изобретение:

Патент № 2151607 от 27.06.2000 г. «Способ коррекции гипергликемии при панкреонекрозе»;

Патент РФ № 2153676 от 27.06.2000 г. «Способ прогнозирования исхода деструктивного панкреатита»;

Патент № 2187117 от 10.08.2002 г. «Способ прогнозирования гнойных осложнений при панкреонекрозе»;

Патент № 2199121 от 20.02.2003 г. «Способ диагностики гнойно-некротических осложнений при панкреонекрозе»;

Патент № 2338195 от 10.11.2008 г. «Способ прогнозирования исхода острого панкреатита»;

Патент № 2339042 от 20.11.2008 г. «Способ диагностики формы острого панкреатита».

Удостоверение на рационализаторское предложение № 1263 от 21.02.2000 г. «Способ послеоперационной терапии при панкреонекрозе».

Список литературы

1. Басов Ф.В. Экспериментальное обоснование применения перфторана в лечении острого панкреатита. Автореф. дис. канд. мед. наук [Текст] / Ф.В. Басов. Оренбург, 2008. 26 с.

2. Бобылев А.А. Экспериментально-гистологическое обоснование применения окситоцина для профилактики повреждения печени в комплексном лечении острого панкреатита. Автореф. дис. канд. мед. наук [Текст] / А.А. Бобылев. Оренбург, 2011. 22 с.

3. Вахрушев А.А. Экспериментально-клиническое обоснование профилактики и лечения печеночной недостаточности при остром панкреатите: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А.А. Вахрушев. Красноярск, 1998. 160 с.

4. Демин Д.Б. Состояние перекисного окисления липидов при панкреонекрозе и методы антирадикальной коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Д.Б. Демин. Оренбург, 2000. 25 с.

5. Демин Д.Б., и др. Современные подходы к диагностике и лечению острого деструктивного панкреатита [Текст] // Хирург. 2008. № 2. С. 19–21.

6. Демин Д.Б. Патогенетическое обоснование комплексного лечения острого панкреатита: автореф. дис. ... док. мед. наук [Текст] / Д.Б. Демин. Оренбург, 2010. 50 с.

7. Климушкин А.В. Экспериментально-морфологическое обоснование применения деминерализованной костной губки для ликвидации остаточных полостей печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А.В. Климушкин. Оренбург, 2003. 23 с.

8. Красильников Д.М. Использование современных методов визуализации в диагностике и комплексном хирургическом лечении больных с панкреонекрозом [Текст] / Д.М. Красильников // Медицинская визуализация. 2010. № 3. С. 76–80.
9. Кубышкин В.А. Острый панкреатит [Текст] / В.А. Кубышкин // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 48–52.
10. Морозов С.В. Активация процессов липопероксидации – патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите [Текст] / С.В. Морозов, В.Т. Долгих, В.Л. Полуэктов // Бюллетень СО РАМН. 2005. № 4 (118). С. 32–35.
11. Решетников Д.И. Диагностика и лечение печеночной недостаточности при остром деструктивном панкреатите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Д.И. Решетников. Якутск, 2009. 22 с.
12. Савельев В.С. и др. Оптимизация лечения панкреонекроза: роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии [Текст] // Анналы хирургии. 2000. № 2. С. 12–16.
13. Савельев В.С. и др. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) // Consilium-medicum. 2001. Т. 3, № 6. С. 273–279.
14. Салий И.С. Перикисные и антиперикисные механизмы повреждения и защиты печени при остром панкреатите [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.С. Салий. Владикавказ, 2008. 21 с.
15. Соловьев Г.С. Проявления интерферентных детерминаций в механизмах эмбрио-, гисто- и органогенезов [Текст] / Г.С. Соловьев с соавт. // Вопросы морфологии XXI век, вып. 2, СПб 2010. С. 39–41.
16. Стадников А.А. Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействии про- и эукариот (структурно-функциональные аспекты) [Текст] / А.А. Стадников. Екатеринбург: УрО РАН, 2001. 245 с.
17. Стадников Б.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения нейропептидов и гиалуроновой кислоты в комплексном лечении осложнений острого панкреатита. Автореф. дис. д-ра мед. наук [Текст] / Б.А. Стадников. Оренбург, 2005. 38 с.
18. Тарасенко В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / В.С. Тарасенко. Оренбург, 2000. 48 с.
19. Тарасенко В.С., Демин Д.Б., Стадников А.А., Смолягин А.И. Острый деструктивный панкреатит (экспериментально-клиническое исследование). [Текст] / В.С. Тарасенко, Д.Б. Демин, А.А. Стадников, А.И. Смолягин // Оренбург: ОрГМА, 2011, 340 с.
20. Шеина Е.А. Экспериментальное обоснование местного применения окситоцина и антибиотика в лечении острого деструктивного панкреатита. Автореф. дис. канд. мед. наук [Текст] / Е.А. Шеина. Оренбург, 2004. 22 с.
21. Шишов А.А. Гепаторенальные нарушения в прогрессировании эндотоксикоза при остром панкреатите и их коррекция. Автореф. дис. канд. мед. наук [Текст] / А.А. Шишов. Саранск, 2011. 18 с.
22. Ярема И.В. Хирургическая тактика лечения распространенного инфицированного панкреонекроза (анатомо-экспериментально-клиническое исследование) [Текст] / И.В. Ярема, В.В. Налетов, О.В. Данилевская // Хирург. 2007. № 1. С. 23–29.
23. Gabbrielli A., et al. (2010) ERCP in acute pancreatitis: What takes place in routine clinical practice? [Text]. World J. Gastrointest. Endosc. (September 16). No. 2(9), pp. 308–313.
24. Barone M., et al. (2006) Estrogen – induced proliferation in cultured hepatocytes involves cyclin D1, P21 C I P1 and P27 KI P1 [Text]. Dig. Diseases and Sci. Vol. 51, № 3, pp. 580–586.
25. Bassi C. (2003) Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis [Text]. C. Bassi, M. Larvin, E. Villatoro. Cochrane Database Syst. Rev. No. 4, p. 2941.
26. Beger H.G. (2000) Nekrosektomie oder anatomiegerechte Resektion bei akuter Pankreatitis [Text]. H.G. Beger, B. Rau, R. Isenmann. Chirurg. Vol. 71, No. 3, pp. 274–280.
27. Bresgen N., et al. (2008) Ferritin end FasL (CD 95 L) mediate density dependent apoptosis in primary rat hepatocytes [Text]. J. Cell. Physiol. Vol. 217, No. 3., pp. 800–808.
28. Buchler M.W., et al. (2000) Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection [Text]. Ann. Surg. 232 (5), pp. 619–626.

29. Heinrich S. (2006) Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms [Text]. S. Heinrich, V. Rousson, P.A. Clavien. *Ann. Surg.* Vol. 43, No. 2, pp. 154–168.
30. Linhua Yao, et al. (2010) Prophylactic Antibiotics Reduce Pancreatic Necrosis in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Trials [Text]. *Dig. Surg.* No. 27, pp. 442–449.
31. Methein V., et al. (2009) Biochemical characterization of an in vitro model of hepatocellular apoptotic cell death [Text]. *Alternatives to Laboratory Animals.* 2009. Vol. 37, No. 2, pp. 209–218.
32. Murr M.M., et al. (2002) Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via NF- κ B [Text] *J. Gastrointest. Surg.* Vol. 6, pp. 474–480.
33. Marudanayagam Ravi, et al. (2009) Aetiology and outcome of acute liver failure [Text]. *HPB.* No. 11, pp. 429–434.
34. Souza L.J., et al. (2007) Acute pancreatitis affects non-parenchymal liver cells by mechanism dependent on platelet-activating factor [Text]. *Pancreatology.* Vol. 7, pp. 67–73.
35. Ueda T., et al. (1999) Pancreatitis-induced ascitic fluid and hepatocellular dysfunction in severe acute pancreatitis [Text]. *J. Surg. Res.* Vol. 82, pp. 305–311.

References

1. Basov V.F. (2008) *Экспериментальное обоснование применения перфорана в лечении острого панкреатита: автореф. дис. канд. мед. наук [Текст].* F.V. Basov [Experimental substantiation of the application of perforan in the treatment of acute pancreatitis: the thesis for Doctor of Medical Sciences. V.F. Basov], Orenburg, p. 26.
2. Bobylev A.A. (2011) *Экспериментальное-гистологическое обоснование применения окситоцина для профилактики поврежденности печени в комплексном лечении острого панкреатита: автореф. дис. канд. мед. наук.* A.A. Bobylev [Experimental and histological rationale for the use of oxytocin for the prevention of liver damage in the complex treatment of acute pancreatitis. Abstract of the thesis for Doctor of Medical Sciences. A.A. Bobylev], Orenburg, 22 p.
3. Vakhrushev A.A. (1998) *Экспериментальное-клиническое обоснование профилактики и лечения печеночной недостаточности при остром панкреатите (Текст): дис. канд. мед. наук.* A.A. Vakhrushev [Experimental and clinical substantiation of the prevention and treatment of liver failure in acute pancreatitis. Thesis for Doctor of Medical Sciences A.A. Vakhrushev], Krasnoyarsk, p. 160.
4. Demin D.B. (2000) *Состояние перекисного окисления липидов при панкреонекрозе и методы антирадикальных коррексий: автореф. дис. канд. мед. наук.* D.B. Demin [Status of lipid peroxidation in the pancreatic necrosis and antiradical methods of correction. Abstract of thesis for Doctor. of Medical Sciences. D.B. Demin], Orenburg, p. 25.
5. Demin D.B. [et al.] (2008) *Современные подходы к диагностике и лечению острого деструктивного панкреатита* [Modern approaches to the diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis] *Хирург [Surgeon]*, 2008. No. 2, pp. 19–21.
6. Demin D.B. (2010) *Патогенетическое обоснование комплексного лечения острого панкреатита: автореф. дис. док. мед. наук* D.B. Demin [Pathogenetic substantiation of complex treatment of acute pancreatitis: Thesis for Doctor of Medical Sciences. D.B. Demin], Orenburg, 50 p.
7. Klimushkin V.A. (2003). *Экспериментальное-морфологическое обоснование применения деминерализованной костной губки для ликвидации остаточных полостей печени: автореф. дис. канд. мед. наук.* A.V. Klimushkin [Experimental morphological substantiation of application of demineralized bone sponge to eliminate the residual cavity of the liver. Abstract of thesis for Doctor of Medical Sciences. A.V. Klimushkin], Orenburg, 23 p.
8. Krasilnikov D.M. (2010) *Использование современных методов визуализации в диагностике и комплексном хирургическом лечении больных с панкреонекрозом.* D.M. Krasilnikov [Use of modern imaging techniques in the diagnosis and surgical treatment of patients with pancreatic necrosis. D.M. Krasilnikov] *Медицинская визуализация* [Medical visualization], No. 3, pp. 76–80.
9. Kubyshkin V.A. (2009) *Острый панкреатит* [Acute pancreatitis] *Тихоокеанский медицинский журнал* [Pacific medical journal], No. 2, pp. 48–52.
10. Morozov S.V. (2005) *Активация процессов липопероксидации – патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите.* S.V. Morozov, V.T. Dolgikh, V.L. Poluektov [Activation of lipid peroxidation

processes pathogenetic factor in multiple organ dysfunction in acute pancreatitis. S.V. Morozov, V.T. Long, V.L. Poluektov] *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin SB RAMS], No. 4 (118), pp. 32–35.

11. Reshetnikov D.I. (2009) *Diagnostika i lechenie pechenochnoy nedostatochnosti pri ostrom destruktivnom pankreatite (Tekst)*. Avtoref. dis. kand. med. nauk. D.I. Reshetnikov [Diagnosis and treatment of liver failure in acute destructive pancreatitis. Abstract of thesis for Doctor of Medical Sciences D.I. Reshetnikov], Yakutsk, 22 p.

12. Savel'ev V.S. [et al.] (2000) *Optimizatsiya lecheniya pankreonekroza: rol' aktivnoy khirurgicheskoy taktiki i ratsional'noy antibakterial'noy terapii* [Optimization of treatment of pancreatic necrosis: role of active surgical tactics and rational antibiotic therapy] *Annaly khirurgii* [The annals of surgery], No. 2. pp. 12–16.

13. Savel'ev V.S. [et al.] (2001) *Destruktivnyy pankreatit: algoritm diagnostiki i lecheniya (proekt)* [Destructive pancreatitis: algorithm for diagnosis and treatment (draft). Consilium-medicum], Vol. 3, No. 6, pp. 273–279.

14. Saliy I.S. (2008) *Perikisnye i antiperikisnye mekhanizmy povrezhdeniya i zashchity pecheni pri ostrom pankreatite (Tekst): avtoref. dis. kand. med. nauk. I.S. Saliy* [Pericone and antiparticle mechanisms of damage and protection of the liver in acute pancreatitis. Abstract of thesis for Doctor of Medical Sciences. I.S. Saleh], Vladikavkaz, pp. 21.

15. Solovyev G.S. (2010) *Proyavleniya interferentnykh determinatsiy v mekhanizmax embrio-, gisto- i organogenezov (Tekst) G.S. Solov'ev s soavt* [Manifestations of interference determinations in the mechanisms of embryo-, histo- and organogenesis] *Voprosy morfologii XXI vek* [The questions of morphology twenty-first century], vol. 2, SPb, pp. 39–41.

16. Stadnikov A.A. (2001) *Rol' gipotalamicheskikh neuropeptidov vo vzaimodeystvii pro- i eukariot (strukturno-funktsional'nye aspekty)* [Role of hypothalamic neuropeptides in the interaction of PRO – and eukaryotes (structural-functional aspects)], Ekaterinburg: URO RAS, p. 245.

17. Stadnikov B.A. (2005) *Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya neuropeptidov i gialuronovoy kisloty v kompleksnom lechenii oslozhneniy ostrogo pankreatita (Tekst): avtoref. dis. d-ra med. nauk B.A. Stadnikov* [Clinico-experimental substantiation of application of europeptides and hyaluronic acid in complex treatment of complications of acute pancreatitis. Abstract of the thesis for Ph. D. of Medical Sciences. B.A. Stadnikov], Orenburg, 38 p.

18. Tarasenko V.S. (2000) *Ostryy destruktivnyy pankreatit. Nekotorye aspekty patogeneza i lecheniya (Tekst): avtoref. dis. d-ra med. nauk V.S. Tarasenko* [Acute destructive pancreatitis. Some aspects of pathogenesis and treatment. Abstract of the thesis for Ph. D. of Medical Sciences. V.S. Tarasenko] *OrGMA* [OrGMA], Orenburg, 2011, 48 p.

19. Tarasenko V.S., Demin D.B., Stadnikov A.A., Smolyagin A.I. (2011) *Ostryy destruktivnyy pankreatit (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)* [Acute destructive pancreatitis (experimental clinical research)] *OrGMA* [OrGMA], Orsma.

20. Shein E.A. (2004) *Eksperimental'noe obosnovanie mestnogo primeneniya oksitotsina i antibiotika v lechenii ostrogo destruktivnogo pankreatita (Tekst): avtoref. dis. kand. med. nauk E.A. Sheina* [Experimental rationale for local use of oxytocin and antibiotic treatment of acute destructive pancreatitis. Abstract of thesis Doctor med. Sciences. E.A. Shein], Orenburg, 22 p.

21. Shishov A.A. (2011) *Gepatorenal'nye narusheniya v progressirovanii endotoksikoza pri ostrom pankreatite i ikh korrektsiya. Avtoref. dis. kand. med. nauk A.A. Shishov* [Hepatorenal disorders in the progression of endotoxemia in acute pancreatitis and their correction. Abstract of the thesis for Doctor of Medical Sciences. A.A. Shishov], Saransk, 18 p.

22. Yarema I.V. (2007) *Khirurgicheskaya taktika lecheniya rasprostranennogo infitsirovannogo pankreonekroza (anatomo-eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) I.V. Yarema, V.V. Naletov, O.V. Danilevskaya* [Surgical treatment of widespread infected pancreatic necrosis (anatomic – experimental and clinical study). I.V. Yarema, V.V. Naletov, O.V. Danilevskaya] *Khirurg* [Surgeon], No. 1, pp. 23–29.

23. Gabbrielli A., et al. (2010) ERCP in acute pancreatitis: What takes place in routine clinical practice? (Text). *World J. Gastrointest. Endosc.* (September 16). No. 2(9), pp. 308–313.

24. Barone M., et al. (2006) Estrogen – induced proliferation in cultured hepatocytes involves cyclin D1, P21 C I P1 and P27 KI P1 (Text). *Dig. Diseases and Sci.* Vol. 51, No. 3, pp. 580–586.

25. Bassi C. (2003) Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Text). C. Bassi, M. Larvin, E.Villatoro. *Cochrane Database Syst. Rev.* No. 4, p. 2941.

26. Beger H.G. (2000) Nekrosektomie oder anatomiegerechte Resektion bei akuter Pankreatitis (Text). H.G. Beger, B. Rau, R. Isenmann. *Chirurg.* Vol. 71, No. 3, pp. 274–280.
27. Bresgen N., et al. (2008) Ferritin end FasI (CD 95 L) mediate density dependent apoptosis in primary rat hepatocytes (Text). *J. Cell. Physiol.* Vol. 217, No. 3., pp. 800–808.
28. Buchler M.W., et al. (2000) Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection (Text). *Ann. Surg.* 232 (5), pp. 619–626.
29. Heinrich S. (2006) Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms (Text). S. Heinrich, V. Rousson, P.A. Clavien. *Ann. Surg.* Vol. 43, No. 2, pp. 154–168.
30. Linhua Yao, et al. (2010) Prophylactic Antibiotics Reduce Pancreati Necrosis in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Trials (Text). *Dig. Surg.* No. 27, pp. 442–449.
31. Methein V., et al. (2009) Biochemical characterization of an in vitro model of hepatocellular apoptotic cell death (Text). *Alternatives to Laboratory Animals.* 2009. Vol. 37, No. 2, pp. 209–218.
32. Murr M.M., et al. (2002) Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via NF- κ B (Text) *J. Gastrointest. Surg.* Vol. 6, pp. 474–480.
33. Marudanayagam Ravi, et al. (2009) Aetiology and outcome of acute liver failure (Text). *HPB.* No. 11, pp. 429–434.
34. Souza L.J., et al. (2007) Acute pancreatitis affects non-parenchymal liver cells by mechanism dependent on platelet-activating factor [Text]. *Pancreatology.* Vol. 7, pp. 67–73.
35. Ueda T., et al. (1999) Pancreatitis-induced ascitic fluid and hepatocellular dysfunction in severe acute pancreatitis (Text). *J. Surg. Res.* Vol. 82, pp. 305–311.