

Влияние цитофлавина на функционально-метаболические показатели печени крыс при панкреонекрозе

Сукач М.С., Долгих В.Т.

The effect of cytoflavin on functional and metabolic parameters rat liver in pancreatonecrosis

Sukach M.S., Dolgikh V.T.

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Сукач М.С., Долгих В.Т.

С учетом актуальности проблемы диагностики и лечения больных с панкреонекрозом представляет интерес изучение эффективности использования многокомпонентного антигипоксанта и антиоксиданта цитофлавина для уменьшения нарушений детоксицирующих свойств печени при экспериментальном панкреонекрозе и снижения тяжести панкреатогенной эндотоксемии. Панкреонекроз моделировали введением в поджелудочную железу аутожелчи в дозе 0,15 мл/кг массы тела. В группе сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили цитофлавин в дозе 0,21 мл/кг массы тела. Определяли активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), амилазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержание прямого билирубина, глюкозы и мочевины. После моделирования панкреонекроза в течение 2 сут появлялись признаки острой печеночной недостаточности, о чем свидетельствовали различия в исследуемых показателях крови воротной и печеночной вен: повышалась активность АЛТ и ГГТ, изменение концентрации продуктов метаболизма, таких как прямой билирубин и мочевина. Кроме того, снижался уровень глюкозы. Введение цитофлавина приближало к контрольным значениям основные биохимические показатели функционального состояния печени: уменьшалась гиперферментемия, обменная функция печени восстанавливалась, что, вероятно, связано с его антигипоксическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами.

Ключевые слова: панкреонекроз, печень, эндотоксемия, цитолиз, цитофлавин.

Problem of diagnosis and treatment of patients with necrotizing pancreatitis is an urgent. So it is interesting to study the effectiveness of a multicomponent antihypoxant and antioxidant cytoflavin to reduce violations of the detoxifying properties of the liver in experimental pancreatitis and reduce the severity of pancreatic endotoxemia. Pancreatic modeled by introducing into the pancreas of automobile in a dose of 0,15 ml/kg. Cytoflavin was injected into animals of a comparison group in a dose 0,21 ml/kg in 5 minutes after the model of pancreatic necrosis. We determined the activity of enzymes: alanine transaminase, amylase, and gamma glutamyltransferase, the content of direct bilirubin, glucose, and urea. After modeling of pancreatic necrosis in two days, there are signs of acute liver failure, as evidenced by the differences in the studied parameters of blood and hepatic portal vein: increased alanine transaminase and gamma glutamyltransferase, the change in concentration of metabolic products, such as direct bilirubin and urea. In addition, decreased glucose levels. Introduction of cytoflavin approached the control values the basic biochemical parameters of liver function: decreased hyperenzymemia, exchange function of the liver was restored, which is probably due to antihypoxic, membrane and antioxidant effects of the drug.

Key words: pancreatic necrosis, liver, endotoxemia, cytolysis, cytoflavin.

УДК 616.37-002.4:615.27:616.36]:599.323.4

Введение

Панкреонекроз в структуре ургентной хирургии органов брюшной полости занимает одно из первых мест [3, 12, 21], а летальность при нем колеблется от 20 до 85% [14, 17]. Ведущим патогенетическим фактором летальности является полиорганная недоста-

точность [12, 19], вызванная абдоминальным сепсисом [15, 16]. Характерно, что синдром полиорганной недостаточности одинаково часто включает сердечно-сосудистую, нервную, выделительную системы и печень [6]. Тяжесть общего состояния больных усугубляет острая печеночная недостаточность. Патогенетическими факторами поражения клеток печени служат

активация процессов липопероксидации, нарушение энергетического обмена и водно-электролитного баланса гепатоцитов [10], что приводит к интоксикации, бактериемии, вторичному иммунодефициту [12, 15]. Печень становится первым органом-мишенью, принимающим основной удар панкреатогенной токсинемии вследствие поступления в кровь воротной вены активированных панкреатических ферментов, продуктов распада ткани поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [18].

Цель исследования — оценить эффективность использования многокомпонентного антигипоксанта и антиоксиданта цитофлавина для уменьшения нарушений детоксицирующих свойств печени при экспериментальном панкреонекрозе и снижения тяжести панкреатогенной эндотоксемии [5].

Материал и методы

Эксперименты проведены на 70 беспородных крысах-самцах, наркотизированных диэтиловым эфиром. Минимальный объем выборки для каждой из групп, обеспечивавший достоверность выводов, рассчитывали по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [20]

$$N = \frac{\bar{p}_1(100 - p_1)_{\text{нр}} + \bar{p}_2(100 - p_2)_{\text{нр}}}{(p_2 - p_1)^2} \cdot 9$$

где N — количество экспериментальных животных, требующееся для обеспечения достоверности выводов; p_1 — ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из сравниваемых групп эксперимента; p_2 — ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой группы эксперимента. За значимый результат было принято изменение величины показателя минимум на 50% от исходного. Таким образом, 8 лабораторных животных — минимально достаточное количество животных, обеспечивавшее впоследствии получение достоверных результатов.

Животные были разделены на три группы: I — контрольная группа (10 крыс); II — основная группа (31); III — группа сравнения (29). У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи (0,15 мл/кг массы тела) [4]. Исследования проведены в два этапа. На первом этапе через 6 ч (подгруппа П₆), 24 (подгруппа П₂₄) и 48 ч (подгруппа П₄₈) после

моделирования панкреонекроза исследовали биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, в крови воротной и печеночной вен. На втором этапе исследований с целью защиты печени от панкреатогенной эндотоксемии, ацидоза и гипоксии животным группы сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили цитофлавин в дозе 0,21 мл/кг массы тела. Через 6 ч (подгруппа Ш₆), 24 (подгруппа Ш₂₄) и 48 ч (подгруппа Ш₄₈) изучали те же самые показатели, что и у животных основной и контрольной групп.

После центрифугирования крови воротной и печеночной вен с помощью стандартного набора реагентов фирмы Human в сыворотке крови стандартизированными методами определяли активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАТ), амилазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержание прямого билирубина, глюкозы и мочевины на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab-20.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (лицензия № ВХХR904E306823FAN10). Сначала применяли методы описательной статистики с построением гистограмм для оценки распределения изучаемых показателей в группах и выбора метода сравнения средних. Поскольку распределение параметров изучаемых показателей в группах носило характер, отличный от нормального, было отдано предпочтение непараметрическим критериям. Для отображения среднего значения и вариабельности изменений использовали медиану Me , нижний Q_{25} и верхний Q_{75} квартили. Различия между показателями сравниваемых групп и их значимость оценивали с помощью критериев Манна—Уитни для двух независимых групп (сравнение контрольной, основной и группы сравнения между собой в отдельности по каждому сроку) и Уилкоксона для двух зависимых групп (выявлялись отличия между показателями воротной и печеночной вен в пределах одной подгруппы). Критический уровень значимости статистических гипотез p в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Биохимические показатели сыворотки крови контрольных животных представлены в [таблице](#). О тяже-

сти панкреонекроза судили по уровню активности панкреатической амилазы в сыворотке крови [2].
Изменение биохимических показателей сыворотки крови при панкреонекрозе на фоне применения цитофлавина (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Серия опытов	Контроль (n = 10)		6 ч (n = 9)		24 ч (n = 10)		48 ч (n = 10)	
		Воротная вена	Печеночная вена	Воротная вена	Печеночная вена	Воротная вена	Печеночная вена	Воротная вена	Печеночная вена
Общая амилаза, МЕ/л	ПН	824	882	3411* [30102; 34586]	33321* [4872; 35646]	2027*, ^ [1007; 2921]	1250^ [839; 1796]	1655*·^ [1240; 1805]	1408^ [938; 1891]
	ПН + ЦФ	[776; 1028]	[704; 1135]	3572*·+ [2495; 3848]	4885* [4053; 7693]	2265* [1936; 16729]	8422* [3200; 19846]	1202* [1006; 1650]	1493* [1283; 1781]
АлАТ, МЕ/л	ПН	41,6	37,1	66,8* [66,7; 67,5]	83,2*· ¹ [79,4; 94,8]	62,2* [51,2; 69,5]	69,3*·^ [49,5; 78,6]	38,7 [30,1; 44,7]	45,2^ [24,6; 77,9]
	ПН + ЦФ	[25,60; 50,20]	[28,8; 50,9]	42,00 [32,7; 50,9]	22,90+ [9,2; 42,1]	107,40*·^·+ [78,8; 125,0]	145,40*·+ [102,3; 156,2]	40,95 [35,6; 64,0]	53,50* [52,2; 93,8]
ГГТ, МЕ/л	ПН	4,1	4,3	20,1* [12,2; 20,9]	23,4* [17,0; 39,9]	5,2^ [3,6; 8,3]	6,9*·, ^ [4,4; 11,2]	3,5^ [1,1; 6,1]	6,7*·^ [4,6; 8,1]
	ПН + ЦФ	[3,4; 4,5]	[2,9; 5,0]	13,4* [12,0; 29,3]	23,0*· ¹ [20,6; 35,5]	26,9*·+ [10,3; 41,5]	18,0*·+ [14,3; 38,4]	5,1* [4,3; 6,5]	8,0*· ¹ [6,6; 10,0]
Прямой билирубин, мкмоль/л	ПН	5,9	5,4	4,3* [3,9; 4,4]	4,3 [4,0; 6,4]	4,5 [2,8; 5,4]	5,8 [4,2; 6,8]	1,8*·^ [1,7; 2,1]	1,3*·^ [1,0; 1,6]
	ПН + ЦФ	[4,6; 6,1]	[4,8; 5,6]	4,7+ [4,4; 5,0]	4,2 [3,7; 5,2]	5,5^ [5,2; 10,2]	5,5 [4,7; 9,5]	3,9+ [3,6; 4,7]	4,1+ [3,8; 5,7]
Мочевина, ммоль/л	ПН	5,7	6,5	9,1* [7,8; 9,3]	9,7* [7,8; 10,2]	5,5^ [5,1; 6,1]	5,6^ [5,0; 7,2]	4,5^ [4,0; 4,6]	5,8^ [4,9; 6,5]
	ПН + ЦФ	[4,4; 6,6]	[5,1; 6,6]	9,9* [4,8; 11,0]	9,5 [7,6; 11,5]	17,7*·^·+ [11,2; 34,5]	13,1*·^·+ [12,0; 15,8]	4,5 [3,6; 5,9]	5,8 [4,4; 7,9]
Глюкоза, ммоль/л	ПН	13,1	8,7	9,2 [9,2; 9,3]	9,0 [8,1; 9,9]	7,2* [4,6; 7,8]	5,6*·^ [4,9; 5,9]	9,3 [8,9; 10,1]	8,6 [7,8; 9,2]
	ПН + ЦФ	[8,4; 15,7]	[7,9; 10,1]	9,2 [7,2; 9,6]	10,6 [8,6; 11,7]	5,9*·^ [5,2; 7,9]	6,3*·^·+ [5,9; 7,1]	6,8*·+ [5,7; 7,7]	6,4*·+ [5,7; 7,2]

Примечание. n — количество животных; ПН — панкреонекроз, ЦФ — цитофлавин; * — различия с контролем ($p < 0,05$); ^ — различия с группой 6 ч этой же серии ($p < 0,05$); + — различия с аналогичным сроком моделирования панкреонекроза без использования препарата ($p < 0,05$); ¹ — различия между показателем воротной и печеночной вен в пределах одной группы.

Через 6 ч после моделирования панкреонекроза активность этого фермента в крови воротной вены возрастала в 41,4 раза ($p = 0,003$), а в печеночной вене — в 37,8 раза ($p = 0,004$) по сравнению с контрольными показателями. Затем активность фермента снижалась, но по-прежнему превышала контрольные значения в 2,5 раза ($p = 0,035$) к концу 1-х сут и в 2,0 раза ($p = 0,0003$) — через 2 сут. Многократное увеличение активности амилазы через 6 ч после моделирования панкреонекроза, связанное с чрезмерной активацией этого фермента и массивным его выходом в общий кровоток, указывало на панкреатогенную природу гиперферментемии. Кроме того, оно также соотносилось с ранними сроками развития панкреонекроза у человека (1-е сут), когда уровень сывороточной амилазы максимален, а затем быстро снижается [12].

Введение цитофлавина обуславливало некоторое уменьшение активности панкреатической амилазы в

сыворотке крови воротной вены через 6 ч наблюдения по сравнению с основной группой (на 89,5%; $p = 0,028$), однако она оставалась повышенной по отношению к контролю как в крови воротной, так и в крови печеночной вены: через 6 ч после моделирования панкреонекроза — в 4,3 раза ($p = 0,001$) и 5,5 раза ($p = 0,001$), через 24 ч — в 2,7 раза ($p = 0,012$) и в 9,5 раза ($p = 0,015$) и через 48 ч — в 1,5 раза ($p = 0,016$) и в 1,7 раза ($p = 0,028$) соответственно.

Цитофлавин, обладая мембранопротективным и антиоксидантным действием [11], уменьшал повреждение поджелудочной железы и печени и в некоторой степени снижал потерю амилазы панкреатоцитами, что отражалось в выравнивании ферментемии в течение всех периодов исследования.

После моделирования панкреонекроза отмечалось увеличение активности АлАТ в крови воротной и печеночной вен: через 6 ч — в 1,6 раза ($p = 0,016$) и в 2,2

раза ($p = 0,003$); а через 24 ч — в 1,5 раза ($p = 0,036$) и в 1,85 раза ($p = 0,008$) соответственно. Повышение активности АлАТ как маркера цитолиза свидетельствовало не только о повреждении мембран клеток поджелудочной железы, но и о вовлечении в патологический процесс печеночной паренхимы и миокарда вследствие нарастающей эндотоксемии и гиперферментемии [8].

На фоне цитофлавина через 6 ч после моделирования панкреонекроза отмечалось снижение активности АлАТ в воротной вене на 37,1% ($p = 0,022$), а в печеночной — на 72,5% ($p = 0,006$) по сравнению с показателями нелеченых животных. Однако через 24 ч данные показатели резко возросли и стали превышать не только одноименные значения у животных при панкреонекрозе (в 1,7 раза ($p = 0,021$) и в 2,1 раза ($p = 0,036$) соответственно), но и контрольный уровень (в 2,6 раза ($p = 0,012$) и 3,9 раза ($p = 0,015$) соответственно), что, очевидно, обусловлено активацией метаболических (анаболических) процессов в организме в целом и в печени на фоне цитофлавина в частности [1, 9]. Через 2-е сут активность АлАТ снижалась подобно тому, как это наблюдалось у животных, не защищенных цитофлавином. При этом активность фермента в печеночной вене на 44,0% превышала контрольные значения ($p = 0,049$).

Определение активности ГГТ выявляло ее резкое увеличение в течение первых 6 ч эксперимента. Так, в воротной и печеночной венах уровень фермента превышал контрольные значения в 4,8 ($p = 0,0034$) и 5,4 раза ($p = 0,0032$) соответственно. Однако через 1—2 сут показатели ГГТ снижались и значимо превышали контрольные значения только в сыворотке крови печеночной вены на 60,5% ($p = 0,049$) в 1-е сут и на 55,8% ($p = 0,032$) во 2-е сут.

При определении активности ГГТ в серии опытов с цитофлавином через 6 ч после моделирования панкреонекроза наблюдалось снижение активности по сравнению с группой животных, не получавших цитофлавин, однако уровень ферментемии превышал контрольный в 3,2 раза ($p = 0,001$) в воротной вене и в 5,3 раза ($p = 0,001$) в печеночной вене. Через 1 сут активность энзима все еще превышала контрольные значения в 6,5 раза ($p = 0,001$) в воротной вене и в 4,2 раза ($p = 0,001$) в печеночной вене. Характерно, что активность ГГТ в эти сроки оказалась выше, чем у животных, не защищенных цитофлавином: в 5,1 раза

($p = 0,002$) в воротной вене и в 2,6 раза ($p = 0,006$) в печеночной. Через 2 сут после моделирования панкреонекроза активность ГГТ в сыворотке крови резко снижалась по отношению к 6-часовому сроку наблюдения, но вместе с тем по-прежнему превышала контроль на 24,1% ($p = 0,024$) и на 87,2% ($p = 0,001$) в воротной и печеночной венах. Всплеск активности фермента через 6 ч после моделирования панкреонекроза свидетельствовал о быстром включении печени в патологический процесс и о формирующейся ее недостаточности интоксикационной природы [13]. В пользу этого свидетельствовал также подъем активности АлАТ.

В сериях опытов с цитофлавином отмечалось более плавное нарастание активности этого фермента, чем без использования препарата. Пик активности смещался к концу 1-х сут. Данный факт мог свидетельствовать не только о сохранении микросомальной системы печени, но об уменьшении поражения поджелудочной железы [13].

Уменьшение концентрации прямого билирубина при панкреонекрозе через 6 ч наблюдения в воротной вене на 26,0% ($p = 0,040$), а в печеночной на 19,5% ($p = 0,272$) могло быть следствием снижения активности глюкуронилтрансферазы [7]. Через 1 сут концентрация прямого билирубина в крови повышалась по сравнению с предыдущей исследовательской точкой, незначительно превышая значения в контрольной группе, что напоминало лабораторную картину второй стадии печеночно-клеточной недостаточности.

Цитофлавин частично нормализовал содержание прямого билирубина в воротной вене по сравнению с показателем нелеченых животных на 9,2% ($p = 0,042$) после 6 ч наблюдения (изменения в печеночной вене были статистически не значимы). Через 24 ч изменения билирубина были не значимы, а через 48 ч отмечалось его увеличение по отношению к группе животных с панкреонекрозом как в воротной, так и печеночной венах: в 2,1 ($p = 0,007$) и 3,2 ($p = 0,004$) раза соответственно. Видно, что профилактическое введение препарата хотя и сохраняло динамику изменений концентрации прямого билирубина, характерную для печеночно-клеточной недостаточности, но уменьшало его количество в кровотоке и проявления печеночно-клеточной недостаточности.

Для оценки эффективности функционирования орнитинового цикла исследовали уровень мочевины в

воротной и печеночной венах. Через 6 ч после моделирования панкреонекроза содержание мочевины увеличивалось в воротной вене на 58,5% ($p = 0,008$), а в печеночной — на 48,3% ($p = 0,004$). Через 24 и 48 ч ее количество снижалось в обеих венах и значимо от контроля не отличалось, что могло свидетельствовать об уменьшении катаболизма белков в печени [8].

На фоне цитофлавина через 6 ч после моделирования панкреонекроза содержание мочевины превышало контрольный уровень в воротной вене на 73,1% ($p = 0,049$). Через 24 ч показатель резко возрастал в обеих венах и значимо отличался не только от контрольного (в 3,1 раза ($p = 0,002$) и 2,0 раза ($p = 0,005$) соответственно), но и от значений у нелеченых животных: в 3,25 раза ($p = 0,002$) и 2,35 раза ($p = 0,003$) соответственно. Не исключено, что течение восстановительного периода осложнялось повреждением почек (ретенционная гиперазотемия) [22], что требует дальнейших углубленных исследований, в том числе и мочевыделительной системы.

Поскольку печень является органом, депонирующим гликоген и активно участвующим в процессах глюконеогенеза, то для определения ее функционального состояния оценивалось изменение концентрации глюкозы крови до и после прохождения ее через печень, что косвенно могло свидетельствовать о нарушении углеводного обмена. Оказалось, что в течение первых 6 ч после моделирования панкреонекроза уровень глюкозы практически не изменялся, значимое снижение ее отмечалось к концу 1-х сут эксперимента: в воротной вене — на 55,5% ($p = 0,006$), а в печеночной — на 64,3% ($p = 0,001$). Через 2 сут уровень глюкозы несколько повышался в обеих венах, что можно объяснить нарушением утилизации глюкозы клетками всего организма из-за уменьшения синтеза инсулина β -клетками островков Лангерганса [8].

После введения животным цитофлавина через 6 ч эксперимента количество глюкозы также не отличалось от контрольного в обеих венах. Однако через 1 сут происходило снижение ее содержания по сравнению с контролем на 55,0% ($p = 0,009$) в воротной вене и на 27,7% ($p = 0,003$) в печеночной вене. При этом уровень глюкозы в печеночной вене был значимо выше, чем при панкреонекрозе (на 12,4% ($p = 0,012$)), возможно, за счет нормализации процессов глюконеогенеза. По истечении 2 сут эксперимента содержание глюкозы в обеих венах по-прежнему было ниже кон-

трольного значения на 47,7 ($p = 0,002$) и 26,5% ($p = 0,008$) соответственно, а также отличалось и от значений основной группы на 26,2 ($p = 0,002$) и 25,6% ($p = 0,004$) соответственно. Такие изменения концентрации глюкозы на фоне цитофлавина после 2 сут эксперимента могли свидетельствовать об уменьшении повреждения поджелудочной железы и частичной сохранности ее эндокринной функции, а также способности печени при этом синтезировать глюкозу из лактата и аминокислот для поддержания ее нормального уровня в сыворотке крови [7].

Заключение

Таким образом, после моделирования панкреонекроза в течение 2 сут появлялись признаки острой печеночной недостаточности, о чем свидетельствовали различия в исследуемых показателях крови воротной и печеночной вен: повышение активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, изменение концентрации продуктов метаболизма, таких как прямой билирубин и мочевина. Кроме того, снижался уровень глюкозы. Введение цитофлавина приближало к контрольным значениям основные биохимические показатели функционального состояния печени: снижалась гиперферментемия, обменные нарушения печени становились менее выраженными, что, вероятно, связано с антигипоксическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами компонентов препарата.

Литература

1. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Л.А. и др. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции // Успехи современ. естествознания. 2006. № 12. С. 29—32.
2. Бурневич С.З., Куликов В.М., Сергеева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза // Анналы хирург. гепатологии. 2006. № 4. С. 10—14.
3. Гальперин Э.И., Дюжеева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения // Анналы хирург. гепатологии. 2007. Т. 12, № 2. С. 46—50.
4. Еришов А.В., Долгих В.Т., Шаповалова В.В., Сукач М.С. Патогенетически обоснованный способ моделирования панкреонекроза в эксперименте // Профилактик. и клинич. медицина. 2009. № 3. С. 118—121.
5. Еришов А.В. Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2007. 23 с.
6. Келейников С.Б., Власов А.П., Крылов В.Г. и др. Нарушения метаболических процессов при осложненном остром панкреатите и их коррекция // Анналы хирург. гепатологии. 2009. № 1. С. 11—12.

7. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. 808 с.
8. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. 6-е изд. М.: Триада-Х, 2006. 216 с.
9. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В. Приоритетные направления использования цитофлавина // Вестн. Бурят. гос. ун-та. 2010. № 12. С. 264—267.
10. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у больных абдоминальным сепсисом. Челябинск: Изд-во «Книга», 2007. 531 с.
11. Попова Н.Н., Ткачук С.А. Влияние оптимизированного лечения на уровень эндогенной интоксикации у септических больных // Новые технологии. 2010. № 3. С. 105—110.
12. Савельев В.С., Филмонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: МИА, 2008. 264 с.
13. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. М.: Триада-Х, 2002. 504 с.
14. Шугаев А.И., Гера И.Н., Мосоян С.С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2009. № 1. С. 54—56.
15. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis // Pancreatology. 2003. V. 3, № 2. P. 93—101.
16. Deriks I.P., Poeze M., van Bijnen A.A. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis // Shock. 2007. V. 28, № 5. P. 544—548.
17. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Glavien P.F. Evidence based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // Ann. Surg. 2006. V. 243, № 2. P. 154—168.
18. Hofer S., Brenner T., Bopp C. et al. Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction // Crit. Care. 2009. V. 13, № 4. P. 173—177.
19. Imrie C.W. Prognostic indicators in acute pancreatitis // Can. J. Gastroenterol. 2003. V. 17. № 5. P. 325—328.
20. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // Rev. Invest. Clin. 1998. № 50. P. 435—440.
21. Werner J., Feuerbach S., Uhlend W. et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care // Gut. 2005. V. 24. P. 426—436.
22. Zhang X.P., Wang L., Zhou Y.F. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge // Digestive Diseases and Science. 2008. V. 53, № 2. P. 297—306.

Поступила в редакцию 12.08.2011 г.

Утверждена к печати 22.12.2011 г.

Сведения об авторах

М.С. Сукач — аспирант кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ОГМА (г. Омск).

В.Т. Долгих — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ОГМА, (г. Омск).

Для корреспонденции

Сукач Михаил Сергеевич, тел.: 8-904-828-9470, e-mail: 110sam@mail.ru