

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ЖИРОВОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ САНДОСТАТИНОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.И. Проценко¹, В.Г. Вискунов^{2,3}

¹МУЗ Городская поликлиника №18, Новосибирск

²ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

³ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск

E-mail: poliklinika_18@online.sinor.ru

PATHOMORPHOLOGIC ANALYSIS OF ORGANS OF HEPATOPANCREATODUODENAL ZONE IN FATTY PANCREONECROSIS AND ITS CORRECTION WITH SANDOSTATIN (EXPERIMENTAL STUDY)

S.I. Protsenko¹, V.G. Viskunov^{2, 3}

¹Municipal City Polyclinic №18, Novosibirsk

²Novosibirsk State Medical University

³Institute of Regional Pathology and Pathomorphology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Цель исследования: изучить особенности морфогенеза экспериментального острого жирового панкреонекроза, индуцированного протоковой гипертензией и введением фосфолипазы А2 и оценить органопротекторные свойства сандостатина. Экспериментальное исследование выполнено на 120 белых крысах линии "Вистар". Создание моделей ОЭП проводилось с учетом двух основных патогенетических факторов, формирующих преимущественно, жировой панкреонекроз (протоковой гипертензии и активации фосфолипазы). Животные были разделены на 4 группы, в каждой группе по 30 животных. На перечисленных моделях ОЭП (3 группы животных) показана динамика развития прогрессирующего жирового панкреонекроза с вовлечением в процесс всех висцеральных органов и высокой летальностью. Установлено, что применение сандостатина оказывало выраженный положительный эффект на поджелудочную железу и другие органы брюшной полости, останавливало прогрессирование процесса, устраняло некроз клеток и системную панкреатогенную интоксикацию с высокой выживаемостью животных.

Ключевые слова: жировой панкреонекроз, сандостатин, крысы линии "Вистар", фосфолипаза А2, протоковая гипертензия, острый экспериментальный панкреатит.

The aim of the research was to study the particularities of morphogenesis of experimental acute fatty pancreonecrosis, induced by duct hypertension and injecting phospholipase A2 and evaluate the properties of sandostatin to protect organs. 180 white Wistar rats were used for experimental research. The creation of models of acute experimental pancreatitis was carried out due to 2 basic pathogenetic factors forming mainly fatty pancreonecrosis (duct hypertension and activation of phospholipase). Animals were divided into 6 groups. Each group consisted of 30 animals. The dynamic of the development of progressive fatty pancreonecrosis (when all visceral organs are involved into the process and high level of mortality is matched) is shown in the enumerated models of acute experimental pancreatitis (3 groups of animals). The research showed that the application of sandostatin beneficial effect on pancreas and other organs of the abdominal cavity, stopped the progression of the process, eliminates the cell necrosis and pancreatogenic intoxication with high survival of animals. The research showed that the usage of sandostatin had distinct positive effect on the pancreas and other abdominal organs and stopped the progress of the process, eliminated cell necrosis and systemic pancreatogenic intoxication with high probability of survival of animals.

Key words: fatty pancreonecrosis, sandostatin, Wistar Rats, phospholipase A2, duct hypertension, acute experimental pancreatitis.

Введение

Актуальность исследуемой проблемы обусловлена высокой частотой и не снижающейся летальностью от острого жирового панкреонекроза. Острый панкреатит в течение последних 20 лет продолжает занимать третье место по частоте среди всей острой хирургической патологии органов брюшной полости [1–4]. Летальность со-

храняется на уровне 10–15%, достигая при деструктивных формах 30–40% [5].

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием. В зависимости от ферментативного спектра ацинарного секрета развивается либо протеолиз с формированием геморрагического панкреонекроза (при активации протеолитического фермента – трипсина), либо

вследствие активации липолитических ферментов (липазы, фосфолипазы) формируется жировой панкреонекроз. Возможно сочетание обоих типов некротического процесса – смешанный панкреонекроз [4–6].

Не менее важным фактором в развитии панкреонекроза является гипертензия в панкреатобилиарной системе, развивающаяся чаще всего на фоне ЖКБ. Это так называемые билиарно зависимые панкреатиты, при которых совместно с активацией липолитических процессов и формируется, как правило, жировой панкреонекроз.

С учетом этих основных патогенетических факторов и строится лечебная тактика, направленная на снятие гипертензии и ингибирование липолитических ферментов. Особенно спорным вопросом при жировых панкреонекрозах является применение сандостатина.

Сандостатин – медикаментозный препарат, длительно действующий (8–12 ч), синтетический октапептид, открытый в 1982 г. в лаборатории швейцарской фирмой “Сандоз”, является производным человеческого гормона соматостатина. Доказано, что сандостатин вызывает интенсивное торможение желудочной секреции, блокирует захват ацинарными клетками аминокислот из плазмы крови, что приводит к снижению в них ферментов, уменьшает патологическую реакцию сосудистой системы [7, 8]. Препарат на 50–80% угнетает продукцию желчи. Ингибирование выработки желчи снижает давление в общем желчном протоке и тем самым уменьшает опасность ее заброса в проток поджелудочной железы – одного из важнейших факторов развития острого панкреатита [9]. Исходя из изложенного, можно сказать, что в доступной литературе имеется множество указаний на применение сандостатина для профилактики и лечения острого панкреатита [10, 11]. Однако глубокого представления о механизмах его воздействия на поджелудочную железу и органы гепатопанкреатодуоденальной зоны с позиции морфогенеза, с учетом основных патогенетических факторов – гипертензии и активации фосфолипаз – в литературе нет.

Цель исследования. Изучить особенности морфогенеза экспериментального жирового панкреонекроза, индуцированного протоковой гипертензией и введением фосфолипазы А2 и оценить органопротекторные свойства сандостатина.

Материал и методы

В эксперименте были использованы крысы линии “Вистар” массой 200–250 г. Содержание и обращение с животными выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского общества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации.

В 1-й серии экспериментов (30 животных) острый панкреатит моделировали путем введения в поджелудочную железу фосфолипазы А2 (активация фосфолипидов) из расчета 5 мг/кг, растворенного в 1 мл дистиллированной воды. Животным под эфирным наркозом в стерильных условиях выполняли срединную лапаротомию, выводили в рану двенадцатиперстную кишку и по ходу общего желчного протока со стороны вхождения его в 12-

перстную кишку вводили раствор фосфолипазы А2 (Е.С. – 3.1.4. из яда змеи *Naja naja Oxiana*, Эстония). Еще 0,5 мл вводили в хвост поджелудочной железы. Проводили 3-часовое наблюдение за животным при открытом животе с описанием визуальных изменений в органах брюшной полости, затем живот зашивали наглухо, и животное помещали в клетку с обычным режимом.

У выживших животных через 24 ч 24 особям (80%) выполняли релапаротомию с описанием изменений и забором материала висцеральных органов для патогистологического исследования.

Во 2-й серии экспериментов (30 животных) острый панкреатит моделировали путем перевязки общего желчного протока (воспроизводили протоковую гипертензию). Животным под эфирным наркозом в стерильных условиях производили лапаротомию, выводили в операционную рану двенадцатиперстную кишку и перевязывали шелковой лигатурой общий желчный проток – место впадения его в просвет двенадцатиперстной кишки; проводили 3-часовое наблюдение при открытом животе. Через 3 ч живот зашивали наглухо, и животное помещали в клетку с обычным режимом. У выживших животных через 24 ч 25 животных (83,3%) выполняли релапаротомию с описанием изменений и забором материала висцеральных органов для патогистологического исследования.

В 3-й серии экспериментов (30 животных) острый панкреатит моделировали путем перевязки общего желчного протока и введения в ПЖ фосфолипазы из расчета 5 мг/кг массы животного по описанной схеме. У крыс данной подгруппы под наркозом производили перевязку общего желчного протока в месте впадения в двенадцатиперстную кишку и вводили в поджелудочную железу фосфолипазу из расчета 5 мг/кг массы. В течение 3 ч оценивали изменения как в самой железе, так и органах брюшной полости. Гибель животных в данной группе составляла 93,3%, погибли 28 из 30. Материал висцеральных органов для патогистологического исследования забирали через сутки.

В 4-й серии экспериментов (30 животных) исследовали эффективность сандостатина на течение острого панкреатита, вызванного введением фосфолипазы в ПЖ. Под общим эфирным наркозом выполняли срединную лапаротомию, далее по ходу общего желчного протока, в область головки и хвоста вводили в ПЖ фосфолипазу А2 (из расчета 5 мг/кг). Одновременно под брюшину передней брюшной стенки одной из сторон вводили сандостатин (“Новартис Фарма”, Россия) из расчета 0,25 мг/кг и проводили 3-часовое наблюдение. Материал для патогистологического исследования забирали через сутки.

Образцы печени, поджелудочной железы (ПЖ), двенадцатиперстной кишки (ДПК) фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin V3.0.

Результаты

Описание визуальных наблюдений. В 1-й серии экспериментов через 5 мин после введения фосфолипазы в ткань ПЖ в области головки и хвоста наблюдался выраженный отек и гиперемия начального отдела двенадцатиперстной кишки на протяжении 0,5–1 см циркулярного характера. Через 10–15 мин остается серозный отек и гиперемия двенадцатиперстной кишки с тенденцией к прогрессированию. Через 1 ч после начала эксперимента студенисто-розовый отек на ограниченном участке становится более темного характера (по типу геморрагической имбиции), двенадцатиперстная кишка на протяжении 10–12 см диффузно гиперемирована; цвет печени темно-вишневого характера, и в целом можно сказать, что процесс прогрессирует. Через 3 ч наблюдения ПЖ становится слабо малиновой окраски – отек студенистого характера, участки геморрагической имбиции остаются; двенадцатиперстная кишка на протяжении 15 см диффузно гиперемирована, печеная с выраженным парезом начального отдела; печень темно-вишневого цвета, появились единичные стеариновые бляшки и многочисленные фолликулы по брюшине ПЖ и на прилегающих органах, выпот серозного характера увеличился, с амилазной активностью 300–350 г/л.

Проводили 3-часовое визуальное наблюдение за характером органов брюшной полости, затем живот зашивали, и животное помещали в клетку с обычным режимом.

Через 24 ч все выжившие животные [24 из 30 (80%)] были заторможены, “неряшливые”, шерсть взъерошена, двигательные функции ограничены, пищу и воду не принимали. После эвтаназии животных путем углубления эфирного наркоза была произведена релапаротомия, выявлялась картина ограниченного перитонита по типу парапанкреатического инфильтрата. Большой сальник подпаян к ПЖ и передней и боковой стенке живота, покрыт множественными жировыми бляшками, с наличием фибриновых пленок. ПЖ инфильтрирована, брюшина ее покрыта множественными бляшками с фибриновыми пленками. ПЖ малиново-розового окрашивания с участками геморрагической имбиции. Аналогичная картина и в области хвоста ПЖ. Двенадцатиперстная и тонкая кишка на протяжении до 20 см резко гиперемирована, отечная. Печень темнее обычного, рыхлая. Почки рыхлой консистенции, выпота в брюшной полости нет. Брюшина по правому боковому каналу отечная. Произведена биопсия органов.

Морфология (через 24 ч). При патогистологическом исследовании в поджелудочной железе выявлены обширные очаги некроза ацинарной части с формированием мелко- и крупноочаговых абсцессов, диффузно-очаговый панкреонекроз. Эти изменения ацинарного компартмента сопровождалось значительным отеком междольковой и внутридольковой стромы, отложениями фибрина и диффузной инфильтрацией нейтрофилами с примесью макрофагов (рис. 1 на 3-й стр. обложки). У многих животных регистрировались массивные кровоизлияния по типу геморрагической имбиции междольковой и внутридольковой стромы. В ряде случаев наблюдались значительные субкапсулярные кровоизлияния, в этих же зо-

нах отмечались отложения фибрина и воспалительноклеточная инфильтрация. Следует отметить, что в головке и хвостовой части поджелудочной железы развивался некроз ацинозных клеток, который всегда начинался с периферии ацинусов и распространялся к их центру с формированием демаркационного вала из нейтрофилов. В сохранившихся ацинусах ацинозные клетки были уменьшены в размерах, содержали небольшое количество секреторных гранул только в апикальной зоне. Отмечалась умеренная гетерогенность ацинозных клеток по восприятию красителей, они были в значительной степени полиморфны. Среди мелких ацинозных клеток с оптически плотной цитоплазмой часто встречались двоядерные клетки. Вблизи крупных сосудов и очагов некроза отмечалась разрозненность (дискомплектация) ацинозных клеток, они не образовывали характерные “розетки”, отмечалась их выраженная атрофия и резорбция мононуклеарами. Островки Лангенгарса не подвергались некрозу, были образованы мелкими инсулоцитами, содержащими мелкую гранулярную субстанцию.

В печени сохранялось балочное строение органа, однако в некоторых дольках отмечались дискompлектация гепатоцитов и их дистрофические изменения. Синусоиды, центральные и портальные вены были неравномерно полнокровны. В двенадцатиперстной кишке сохранялся умеренный отек собственной пластинки и ее умеренная воспалительно-клеточная инфильтрация. К существующим изменениям, определяющим выраженность патологического процесса в данной модели, следует отнести развитие гнойного оментита.

У животных 2-й серии экспериментов при 3-часовом наблюдении за открытой брюшной полостью выявлены однотипные изменения внутренних органов: через 30 мин после начала эксперимента развивался незначительный серозный отек поджелудочной железы, умеренная гиперемия и расширение двенадцатиперстной кишки до места перевязки общего желчного протока, изменение цвета печени до темно-вишневого. К 3-му ч наблюдения серозный отек железы возрастал – она становилась сероватой. Сохранялись расширение двенадцатиперстной кишки, гиперемия и отек серозной оболочки. Печень была неравномерного темно-вишневого цвета.

Через 24 ч при осмотре внутренних органов иногда выявляли выпот в брюшной полости желтоватого оттенка. Уровень амилазы составил 200–300 г/л. Желудок был растянут. По данным макроскопического исследования, серозная оболочка двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована, стенка отечна, просвет кишки расширен. Поджелудочная железа в области головки была отечной, рыхлой, серого цвета. Большой сальник был инфильтрирован, в нем выявлялись фолликулы, жировые бляшки. Печень имела глинистый оттенок. Селезенка и почки полнокровны, темно-красного цвета. Перикард сероватого тусклого оттенка, с единичными кровоизлияниями по висцеральной поверхности.

При патогистологическом исследовании выявлен выраженный отек поджелудочной железы, в результате которого значительно расширялись междольковые интерстициальные пространства и субкапсулярная зона. В расширенных соединительнотканых прослойках регистри-

ровались отложения фибрина, плазморагии, отмечалась воспалительноклеточная инфильтрация. Отмечалось неравномерное полнокровие артерий и вен, некоторые мелкие сосуды содержали плазму. Важной характеристикой патоморфологических изменений поджелудочной железы в этот срок эксперимента была мозаичность повреждения ацинарных структур – чередование очагов некроза и дисконфлексии ацинусов с зонами их нормального строения. При этом в головке поджелудочной железы отмечалось сохранение архитектоники большинства ацинусов, очаги некрозов были небольшими. В хвостовой части железы у многих животных наблюдались как мелкие, так и обширные очаги некроза ацинозных клеток, на отдельных участках – формирование абсцессов. Перидуктальная строма была отечной, диффузно инфильтрированной нейтрофилами. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки наблюдалась воспалительноклеточная инфильтрация с присутствием нейтрофилов и макрофагов. В печени и почках отмечалось выраженное полнокровие.

Патоморфологические изменения поджелудочной железы после перевязки общего желчного протока (моделирования протоковой гипертензии) отражали развитие прогрессирующего жирового панкреонекроза.

В 3-й серии экспериментов через 3 ч после перевязки общего желчного протока и введения в поджелудочную железу фосфолипазы отмечены наиболее выраженные изменения поджелудочной железы и органов брюшной полости, характеризующиеся быстрым прогрессированием патологического процесса. В поджелудочной железе серозный отек сменялся геморрагическим. Изменения в двенадцатиперстной кишке носили вначале ограниченный характер в виде гиперемии и отека, которые в последующем распространялись в дистальном направлении. Выпота в брюшной полости было значительно больше.

По данным патогистологического исследования, через 3 ч после моделирования панкреонекроза в поджелудочной железе развивался выраженный междольковый, а в хвостовой части – и внутридольковый отек. Во многих ацинусах регистрировался некроз и гнойное расплавление ацинозных клеток, которые всегда начинались с периферии ацинусов и в некоторых случаях носили тотальный характер. В таких случаях отмечались кровоизлияния, отложения фибрина и гемосидерина. В результате выраженных деструктивных изменений происходило значительное уменьшение объема ацинозной ткани. Отмечалась дисконфлексия ацинозных клеток, которые часто располагались поодиночке или линейно. В сохранившихся ацинусах ацинозные клетки отличались значительным полиморфизмом, были преимущественно мелкими, содержали небольшое количество апикально расположенных секреторных гранул.

Через 24 ч гибель животных составила 93,3% (28 из 30). При патогистологическом исследовании в поджелудочной железе выявлены признаки обширного некроза ацинозного компартмента. В этой серии экспериментов, вероятнее всего, процессы протеолиза были интенсивнее вследствие более ранней и распространенной активации трипсина. При исследовании остальных внутрен-

них органов отмечено преобладание некротических изменений.

В двенадцатиперстной кишке регистрировалось выраженное полнокровие кровеносных сосудов. Отмечалась значительная воспалительноклеточная инфильтрация слизистой и мышечной оболочек кишки, при этом по составу инфильтрация была преимущественно мононуклеарной. Изменения строения печени были связаны в основном с развитием полнокровия венозных сосудов и синусоидов. В то же время следует отметить, что заметного нарушения архитектоники органа не происходило. Отмечались диффузно-очаговые дистрофические изменения гепатоцитов, в некоторых зонах регистрировались мелкоочаговые некрозы.

В данной модели острого панкреатита, в результате перевязки общего желчного протока и введения фосфолипазы А2 происходит трансформация жирового панкреонекроза с кровоизлияниями в геморрагический панкреонекроз. Эта форма острого панкреатита характеризуется быстро прогрессирующим течением, более выраженной панкреатогенной интоксикацией и ранним развитием полиорганной недостаточности, высокой летальностью.

В 4-й серии экспериментов через 7–8 мин после введения в поджелудочную железу фосфолипазы А2 и одновременно под брюшину передней брюшной стенки сандастатина отмечали серозный отек поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки в проекции введенной фосфолипазы. Через 10 мин появлялась умеренная циркуляторная гиперемия двенадцатиперстной кишки (на протяжении 0,5–1 см). Через 20–25 мин в месте введения фосфолипазы развивался студенистый отек поджелудочной железы малинового цвета шириной до 0,5 см. Отек двенадцатиперстной кишки увеличивался. Через 40–45 мин студенистый отек распространялся по всей поверхности головки поджелудочной железы и ее хвоста на всем протяжении введения фосфолипазы. Отек и гиперемия двенадцатиперстной кишки нарастали. Выпота в брюшной полости не было. Эти изменения сохранялись на протяжении 3 ч. Через 3 ч отмечался регресс патологических изменений во всех органах.

Через 24 ч все животные были живы и активны. При релапаротомии в брюшной полости не обнаружено выпота. Воспалительный процесс в области поджелудочной железы и других органов брюшной полости был незначительным при сравнении с моделированием панкреонекроза путем введения фосфолипазы А2. Выявлено незначительное количество фолликулов в брюшине в области головки и хвоста поджелудочной железы, в области большого сальника фолликулы отсутствовали. Изменения других органов, включая органы плевральной полости, заключались в умеренном отеке.

При микроскопическом исследовании в поджелудочной железе отмечались преимущественно умеренный отек междольковой стромы и очаговые плазморагии. Междольковая интерстициальная ткань была диффузно инфильтрирована нейтрофилами, макрофагами (рис. 2 на 3-й стр. обложки). У некоторых животных и в головке, и в хвосте поджелудочной железы встречались небольшие очаги гнойного расплавления ацинусов, обильно ин-

фильтрированные нейтрофилами. Большинство ацинусов сохраняли свою архитектуру. В сохранных ацинусах отмечалась выраженная гетерогенность ацинозных клеток, преобладали мелкие клетки, лишенные секреторных гранул или содержавшие их небольшое количество. Строение эндокринного компартмента поджелудочной железы, образованного мелкими инсулярными клетками, существенно не отличалось от такового в контрольной группе.

В печени при микроскопическом исследовании отмечались сохранение балочного строения, неравномерное полнокровие вен и синусоидов, дистрофические изменения гепатоцитов, наиболее выраженные под капсулой. Морфологические изменения двенадцатиперстной кишки заключались в воспалительноклеточной инфильтрации слизистой оболочки и мышечного слоя, и фибринозном пропитывании серозной оболочки.

По данным патоморфологического исследования, терапевтический эффект сандостатина проявлялся в значительном уменьшении распространенности очагов панкреонекроза и снижении гемодинамических расстройств (уменьшении экссудации междольковой и внутريدольковой соединительной ткани и отсутствии массивных кровоизлияний). Уменьшалось также липолитическое и протеолитическое повреждение перипанкреатических органов и тканей, в брюшной полости отсутствовал выпот. Одним из основных эффектов сандостатина при его применении в условиях моделирования острого панкреатита введением фосфолипазы А2 следует считать отсутствие летальных исходов.

Таким образом, после введения сандостатина резко отмечается положительная динамика (как визуальная, так и при гистологическом исследовании) со стороны висцеральных органов по сравнению с моделью ОЭП. Несмотря на то, что моделирование панкреонекроза у животных не позволяет воспроизвести все патогенетические механизмы данного патологического процесса, проведенные экспериментальные исследования могут служить основанием для применения сандостатина при лечении панкреонекроза в клинике.

Выводы

1. Патоморфогенез экспериментального острого панкреатита с использованием фосфолипазы А2 определяется развитием преимущественно прогрессирующего жирового панкреонекроза с поражением висцеральных органов, прежде всего, органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.
2. По данным патоморфологического исследования перевязка общего желчного протока и особенно перевязка общего желчного протока с введением фосфолипазы А2 в ткань ПЖ (протоковая гипертензия в сочетании с активацией фосфолипаз) приводят к развитию протеолиза вследствие заброса желчи в проток ПЖ, что обуславливает развитие геморрагического компонента с поражением органов гепатопанкреато-

дуоденальной зоны с высокой летальностью (93,3%).

3. Данные патоморфологического исследования позволяют рассматривать патогенез жирового панкреонекроза как многофакторный процесс, в котором основную роль играет активация липолитических ферментов (фосфолипазы А2) с повреждением, прежде всего, органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.
4. По данным патоморфологического исследования, терапевтический эффект сандостатина при ОЭП, индуцированном введением в ткань ПЖ фосфолипазы А2, проявляется предотвращением развития некроза ПЖ и других висцеральных органов, снижением гемодинамических расстройств, липолитических и протеолитических повреждений перипанкреатических органов и тканей. Одним из основных эффектов сандостатина при его применении в данной модели острого панкреатита является отсутствие летальных исходов.

Литература

1. Гостищев В. К., Глушко В. А. Основные принципы хирургического лечения острым деструктивным панкреатитом // Тезисы докладов 9 Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 32–33.
2. Нестеренко Ю. А., Лаптев В. В., Михайлулов С. В. и др. Лечение панкреонекрозов // Рос. мед. журнал. – 2002. – № 1. – С. 3.
3. Молитвословов А. Б. Хирургия поджелудочной железы: острый панкреатит, травмы поджелудочной железы. Трансплантация поджелудочной железы // Рос. мед. журнал. – 1996. – № 3. – С. 1–7.
4. Вискунов В. Г. Панкреонекрозы. – Новосибирск: Наука, 1995. – 256 с.
5. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Острый панкреатит. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. И. Бакулева РАМН, 2000.
6. Толстой А. Д., Панов В. П., Краснорогов В. Б. и др. Паранекротит. – СПб., 2003.
7. Дроздова А. С. Применение сандостатина при болезнях органов пищеварения // Рос. гастроэнтерологич. журнал. – 2005. – № 1. – С. 46–49.
8. Брискин Б. С., Титова Г. П., Рыбаков Г. С. и др. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) у больных панкреонекрозом // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 123–130.
9. Шапошников А. В., Куракин В. П., Найанар Р. Экономические аспекты применения сандостатина в профилактике острого послеоперационного панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – № 4. – С. 85–89.
10. Binder M., Buchler M. et al. Octreotide in treatment of acute pancreatitis: results of a unicentric prospective trial with three different octreotide dosages // Lang Arch. Chir. Suppl. Chi. Farum. – 1993. – Vol. 375. – P. 233–238.
11. Lata J., Dite P., Julinkova K. et al. Effect of octreotide on the clinical course of acute pancreatitis and levels of free oxygen radicals and antioxidants // Vnitr. Lek. – 1998. – Vol. 36, № 9. – P. 524–527.

Поступила 31.05.2010