

*А. В. Сажин**, *С. В. Свиридов*, *А. Е. Любова*

ПРОДЛЕННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

**Сажин Александр Вячеславович*, д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии педиатрического факультета 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

♦ Лечение больных с панкреонекрозом остается одной из наиболее актуальных проблем хирургической гастроэнтерологии несмотря на то, что за последние десятилетия достигнуты значительные успехи на пути ее решения. Ведущим патогенетическим звеном, определяющим тяжесть патологических процессов у больных этой категории, а также главной причиной летальных исходов является прогрессирующая эндогенная интоксикация, с целью коррекции которой в хирургической практике последних лет успешно применяются методы продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ).

Целью исследования была оценка клинической эффективности методов заместительной почечной терапии у больных деструктивным панкреатитом.

Объектом исследования явились 154 пациента в возрасте от 25 до 94 лет (медиана возраста – 41 год), в том числе 39 (25,3%) женщин и 115 (74,7%) мужчин. Диагноз устанавливали по совокупности клинико-лабораторных показателей, данных ультразвукового исследования, компьютерной томографии и результатов лапароскопии и/или лапаротомии. Тяжесть состояния пациентов при поступлении в отделение оценивали по шкалам APACHE II, SAPS II, Глазго и Ranson. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD 2. Ежедневно оценивали показатели кислотно-основного состояния венозной и артериальной крови, индекс оксигенации, клинический и биохимический анализы венозной и артериальной крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лактат, общий белок, альбумин, общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, α -амилаза, мочевины, креатинин, фибриноген, прокальцитонин, электролиты) и мочи, круглосуточно осуществляли мониторинг жизненно важных функций (артериальное давление – АД, ЭКГ, центральное венозное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, сатурация O₂), при проведении статистического анализа учитывали худший показатель за истекшие сутки. Синдром полиорганной недостаточности диагностировали при недостаточности функций двух систем органов и более. Для контроля состояния больных и оценки эффективности проводимой терапии мы использовали методику транспульмональной термодилуции. ПЗПТ проводили на гемопроцессорах Prismaflex в объеме продленной вено-венозной гемофильтрации и продленной вено-венозной гемодиализации со скоростью замещения более 35 мл/кг в час в режиме постдилуции. Длительность процедуры в среднем составляла 32,4 ч.

После проведения процедур ПЗПТ наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических и биохимических показателей, достоверная положительная динамика всех показателей волнометрического мониторинга гемодинамики: улучшение функции миокарда, системное снижение сосудистого сопротивления, уменьшение проницаемости сосудистой стенки и количества внесосудистой воды в легких. Анализ эффективности комплексного лечения больных с панкреонекрозом показал, что в группе из 72 больных, в лечении которых методы экстракорпоральной гемокоррекции не применяли, летальность составила 13,9%, тогда как при включении в комплекс ПЗПТ она составила 9,5%.

Проведение исследования по использованию ПЗПТ в комплексном лечении больных с панкреонекрозом и полученные показатели клинико-лабораторного контроля позволяют считать этот метод экстракорпоральной детоксикации эффективным и позволяющим не только улучшить клиническое состояние пациентов, но и снизить показатели летальности больных с этой тяжелой патологией.

Ключевые слова: панкреонекроз, комплексное лечение, заместительная почечная терапия

A.V. Sadjin, S.V. Sviridov, A.E. Lyubova

THE PROLONGED REPLACING RENAL THERAPY IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PANCREATONECROSIS

The N.I. Pirogov Russian research medical university of Minzdrav of Russia, Moscow

♦ The treatment of patients with pancreatonecrosis continues to be one of the most actual issues of surgical gastroenterology in spite of that during the last decades certain significant successes in its therapy have been achieved. The progressive endogenic intoxication is both key pathogenic unit determining the severity of pathologic processes among patients of this category and the main cause of their deceases. The methods of prolonged replacing renal therapy are successfully applied to correct this condition in recent surgical practice. The study was organized to assess the effectiveness of methods of prolonged replacing renal therapy in patients with destructive pancreatitis.

The sample of study included 154 patients aged from 25 to 94 years (median age was 41 years) including 39 females (25.3%) and 115 males (74.7%). The diagnosis was established on the basis of sum total of clinical laboratory data, ultrasonography, computerized axial tomography and the results of laparoscopy and/or laparotomy. At reception into hospital department the severity of patient condition was determined using APACHE II, SAPS II, Glasgow and Ransom scales. The velocity of glomerular filtration was calculated using MDRD 2 formula. The analysis was made every day of the indicators of acid-base balance of venous and arterial blood, oxygenation index, clinical and biochemical analysis of blood (hemoglobin, erythrocytes, leucocytes, hematocrit, thrombocytes, lactate, total protein, albumin, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, α -amylase, urea, creatinine, fibrinogen, procalcitonin, electrolytes) and urine. The monitoring of vitally important functions (arterial blood pressure, electrocardiogram and O₂ saturation) was applied daily. The statistical analysis considered the worst indicator of elapsed day. The syndrome of multiple organ failure was diagnosed in case of failure of functions of two and more system organs. To control the conditions of patients and to evaluate the effectiveness of applied therapy the technique of transpulmonic termo-dilution was used. The prolonged replacing renal therapy was applied using hemoprocessors "Prismaflex" within volume of veno-venous hemodiafiltration with velocity of replacement more than 35 ml/h in post-dilution mode. The duration of procedure made 32.4 hours on average. After application of prolonged replacing renal therapy procedures the reliable positive dynamics of main clinical and biochemical indicators was observed. The reliable positive dynamics of all indicators of volumetric monitoring of hemodynamics is confirmed by improvement of myocardium function, systemic

decrease of vascular resistance, reduction of vascular wall permeability and decrease of volume of extravascular fluid in lungs. The analysis of effectiveness of comprehensive treatment of patients with pancreatonecrosis demonstrated that in the group of 72 patients without application of extracorporeal hemocorrection the lethality consisted 13.9% while in the group with prolonged replacing renal therapy lethality consisted 9.5%. The study of application of prolonged replacing renal therapy in comprehensive treatment of patients with pancreatonecrosis and the indicators of clinical laboratory control allow considering the extracorporeal disintoxication as an effective technique. This method makes it possible not only to ameliorate clinical condition of patients but to decrease the indicators of lethality of patients with this sever pathology.

Key words: pancreatonecrosis, comprehensive treatment, heart beats rate, respiratory movement rate

Лечение больных острым деструктивным панкреатитом (ОП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины несмотря на то, что за последние десятилетия достигнуты значительные успехи на пути ее решения [3, 19–21].

В последние годы ОП занимает третье место среди острых заболеваний органов брюшной полости, уступая лишь по острому аппендициту и острому холециститу [6, 7, 21].

Многие авторы констатируют как неуклонно возрастающую заболеваемость ОП [24, 25, 30], так и стабильно высокую летальность при этом заболевании, которая составляет по разным данным, от 3,9 до 21% и достигает при инфицированном панкреонекрозе 85% [26, 27, 29, 32]. Частота как ранних асептических, так и поздних гнойных осложнений колеблется, по данным разных авторов, в широких пределах – от 40 до 70% [8, 31, 33, 34].

Вопросы тактики и стратегии лечения ОП до сих пор являются предметом споров и широкого обсуждения как на конференциях специалистов различного профиля, так и на страницах медицинских журналов [1, 20, 36, 41]. Изучение патогенетических механизмов развития панкреатита сохраняет свою актуальность, позволяя применять новые диагностические и лечебные методы и проводить своевременную профилактику его осложнений [1, 22]. По современным представлениям, ведущим патогенетическим звеном, определяющим тяжесть патологических процессов у больных этой категории, а также главной причиной летальных исходов является прогрессирующая эндогенная интоксикация. Отмечается все возрастающий интерес исследователей к изучению механизмов ее возникновения и развития, что вполне закономерно, так как она лежит в основе тяжелых системных нарушений, септических осложнений и неблагоприятных исходов заболевания [9, 35, 37].

С целью коррекции синдрома эндогенной интоксикации в комплексном лечении ОП в настоящее время активно используются методы экстракорпоральной ге-

мокоррекции (ЭГК) – плазмаферез, гемофильтрация и гемодиализация [4, 5, 11, 23, 43]. В ряде публикаций содержатся данные об успешном опыте применения методов заместительной почечной терапии по так называемым внепеченочным показаниям при развитии синдрома системной воспалительной реакции и/или синдрома полиорганной недостаточности [10–14, 17, 38, 39]. Хотя методы продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) дают мощный детоксикационный эффект, опыт их применения у больных с осложненным и неосложненным ОП невелик как в нашей стране, так и за рубежом [4, 11, 42]. Изложенное выше определило актуальность, цель и задачи настоящего исследования.

Целью исследования было изучение клинической эффективности методов ПЗПТ у больных ОП с комплексной оценкой динамики клинико-лабораторных показателей.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение следующих задач:

- оценить эффективность методов ПЗПТ у больных ОП;
- изучить выживаемость больных ОП;
- сравнить выживаемость пациентов, получавших ПЗПТ во время лечения, с показателями больных, не получавших ПЗПТ.

Объектом исследования явились 154 пациента в возрасте от 25 до 94 лет, (медиана возраста – 41 год) в том числе 39 (25,3%) женщин и 115 (74,7%) мужчин. Диагноз ОП устанавливали по совокупности клинико-лабораторных показателей, данных ультразвукового исследования, компьютерной томографии и результатов лапароскопии и/или лапаротомии. Тяжесть состояния больных при поступлении в отделение оценивали по шкалам APACHE II, SAPS II, Глазго и Ranson. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD [2]. Ежедневно оценивали показатели кислотно-основного состояния венозной и артериальной крови, индекс оксигенации, результаты клинического и биохимического анализа крови (гемоглобин, гематокрит), эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лактат, общий белок,

Таблица 1

Важнейшие клинико-лабораторные показатели у больных при поступлении в ОПИТ

Показатель	Все больные (n = 154)	1-я группа (n = 82)	2-я группа (n = 72)	p
APACHE II, баллы	6,0 (6,0–8,0)	8,0 (6,0–10,0)	8,0 (6,0–8,0)	–
SAPS II, баллы	40,0 (35,0–45,0)	45,0 (42,0–49,0)	42,0 (40,0–45,0)	–
Ranson, баллы	2,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–3,5)	2,5 (2,0–3,0)	–
Глазго, баллы	15,0 (15,0–15,0)	14,0 (14,0–15,0)	15,0 (15,0–15,0)	–
Расчетный риск смерти, %	7,6 (6,7–9,9)	7,6 (8,7–12,9)	7,6 (5,1–8,7)	–
СКФ, мл/мин	80,2 (39,5–113,0)	57,6 (36,4–178,2)	91,4 (55,2–113,5)	< 0,05
Креатинин, мкмоль/л	87,0 (75,0–112,0)	140,5 (80,0–120,0)		< 0,05
α-Амилаза, Ед/л	371,0 (129,0–689,0)	712,5 (670,0–969,0)	297,0 (138,0–636,0)	–
АСТ, Ед/л	85,0 (40,0–142,0)	58,0 (53,0–216,0)	83,0 (40,0–170,0)	–
АЛТС, Ед/л	72,0 (40,0–140,0)	57,0 (52,0–113,0)	78,0 (46,0–140,0)	–
Лейкоциты, ×10 ³ /мкл	12,6 (8,9–16,2)	13,4 (12,5–14,7)	11,1 (8,8–13,6)	–
Тромбоциты, ×10 ³ /мкл	234,0 (178,0–319,0)	190,0 (164,0–218,0)	248,0 (204,0–306,0)	–
Билирубин, ммоль/л	20,9 (13,3–31,7)	172, (14,4–22,0)	23,0 (13,3–68,0)	–

Примечание. В скобках указаны интервалы; p вычисляли по критерию Краскела–Уоллиса.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей до и после проведения ПЗПТ

Показатель	До ПЗПТ (n = 82)	После ПЗПТ (n = 82)	p
Мочевина, ммоль/л	7,4 (3,9–11,4)	4,6 (3,2–5,8)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	97,2 (79,0–120,0)	77,6 (56,0–95,0)	0,001
α -Амилаза, Ед/л	479,3 (213,0–906,0)	314,0 (200,0–500,0)	0,009
АСТ, Ед/л	52,8 (31,0–100,0)	40,3 (21,0–86,5)	0,025
АЛТ, Ед/л	38,2 (26,0–114,0)	34,0 (25,0–66,0)	0,009
Лактат, моль/л	1,4 (1,0–2,2)	1,2 (1,1–1,6)	–
Лейкоциты, $\times 10^3$ /мкл	11,8 (8,3–15,3)	8,7 (7,4–10,9)	0,005
Билирубин, ммоль/л	15,7 (11,4–25,5)	18,6 (11,6–43,0)	–
Прокальцитонин, нг/мл	1,3 (0,5–2,0)	0,5 (0,5–0,5)	0,045

Примечание. В скобках указаны интервалы; p вычисляли по критерию Вилкоксона.

альбумин, общий билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), α -амилаза, мочеви́на, креатинин, фибриноген, прокальцитонин, электролиты) и мочи, круглосуточно осуществляли мониторинг жизненно важных функций (инвазивное и неинвазивное артериальное давление, ЭКГ, центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений и дыхательных движений, сатурация O_2), при проведении статистического анализа учитывали худший показатель за истекшие сутки. Синдром полиорганной недостаточности диагностировали при недостаточности функций двух систем-органов и более [7].

Для контроля состояния пациентов и оценки эффективности проводимой терапии использовали методику транспульмональной термодилуции, доказывающую свою состоятельность во многих экспериментальных и клинических исследованиях [15, 28, 40, 42].

Контроль параметров центральной гемодинамики и водного баланса осуществляли с помощью монитора PiCCO+ Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Производили катетеризацию одной из центральных вен и лучевой или бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L20 4F (Pulsion Medical Systems, Германия). Для измерения гемодинамических показателей артериальный и венозный катетеры были подключены к трансдюсеру давления и порту термодатчика монитора PiCCO+. При этом оценивали систолическое АД, диастолическое АД и среднее АД (САД), ЦВД, сердечный индекс (СИ), индекс функции сердца (ИФС), индекс глобального конечно-диастолического объема, индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК), индексы системного сосудистого сопротивления (ИССС)

и легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС), ударные объемы и индексы сократимости обоих желудочков сердца. Калибровку непрерывного мониторинга и измерение ИВСЛВ, ИВГОК, ИПЛС выполняли с помощью транспульмональной термодилуции каждые 6 ч наблюдения. Число термодилуционных измерений составило 5 в каждой серии. Результаты измерения температуры крови оценивали при помощи термистора артериального катетера.

В зависимости от проводимого лечения были сформированы 2 группы больных: в 1-ю (основную) группу вошли 82 пациента (20 женщин и 62 мужчины), у которых в комплекс лечебных мероприятий включили ПЗПТ. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 72 больных (19 женщин и 53 мужчины), при лечении которых ЭГЖ не применяли. Длительность заболевания к моменту поступления больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 2 (1; 4) дня и статистически не различалась между группами.

ПЗПТ проводили на гемопроцессорах Prismaflex (Gambro-Hospal) со стандартными сетями ST 100 и 150 и Multifiltrate (Fresenius) с гемофильтрами AV400 и AV600 с использованием бикарбонатных растворов PrismaSol 2 и 4 (Gambro-Hospal). Применяли операции ПЗПТ – продленную вено-венозную гемофильтрацию и продленную вено-венозную гемодиализацию со скоростью замещения более 35 мл/кг в час в режиме постдилуции. Диализирующий раствор при проведении гемодиализации подавали со скоростью 10–15 мл/кг в час. Для обеспечения сосудистого доступа использовали двухпросветные диализные катетеры CU-25122-F (Arrow), TD 1120 (Fresenius) и GDK 1115 и 1120 (Gambro-Hospal), установленные в яремную, бедренную или подключичную вену. Антикоагуляцию проводили нефракционированным гепарином болюсно (5–10 тыс ЕД) до начала перфузии и в виде постоянной инфузии в экстракорпоральный контур со скоростью 7–20 ЕД кг в час.

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). При сравнении двух независимых величин применяли критерий Манна–Уинти, трех и более – Краскела–Уоллиса. При сравнении двух зависимых величин использовали критерий Вилкоксона. При исследовании выживаемости строили кривые Каплана–Майера. Критериями статистической значимости были лонгранговый критерий и критерий Кокса, а при групповом многофакторном анализе – критерий χ^2 . Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 6.0.

Анализ важнейших клинико-лабораторных показателей у больных ОП показал, что, кроме уровня креатинина в плазме крови и СКФ, ни данные шкал оценки состояния больных, ни биохимические показатели в исследуемых группах достоверно не различались (табл. 1).

Несмотря на проводимое лечение за время наблюдения из 154 больных умерли 18 (11,7%). При этом в 1-й группе смертность составила 9,8%, во 2-й – 13,9% при сниженной функции почек у больных 1-й группы.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что смертность больных 2-й группы была выше при сравнимой тяжести состояния больных обеих групп.

ПЗПТ у больных 1-й группы начали на 2-е (1–9-е) сутки от начала заболевания и 3-и (2–8-е) сутки госпитализации. Все-

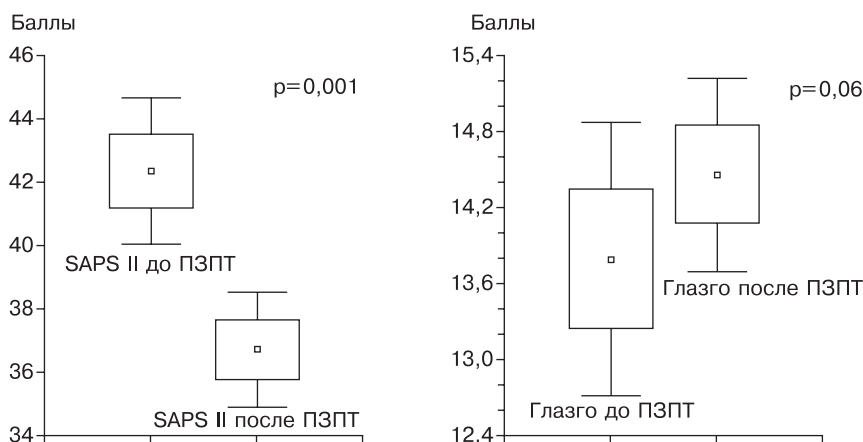


Рис. 1. Динамика клинических показателей до ПЗПТ (а) и после (б) ПЗПТ.

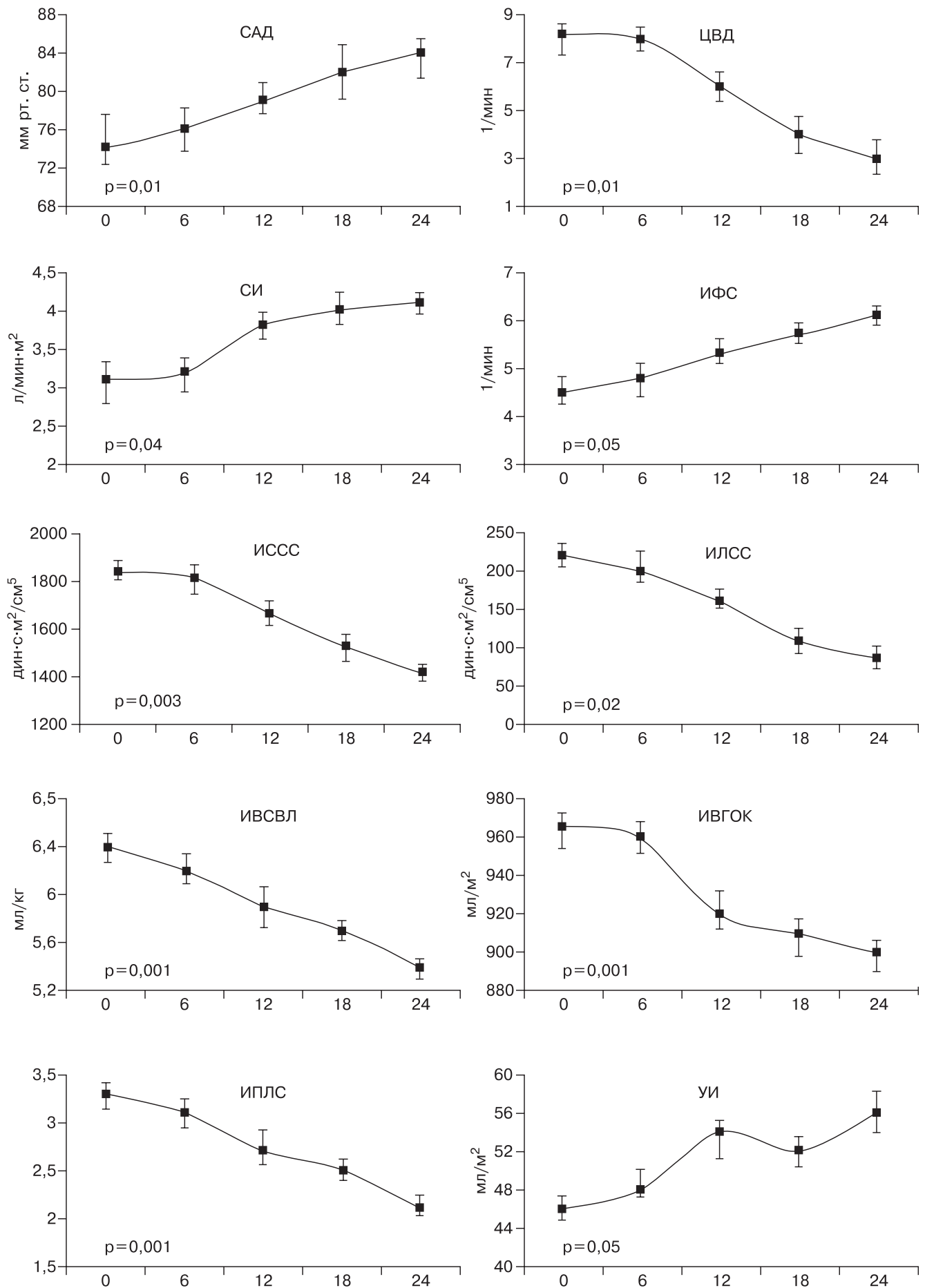


Рис. 2. Показатели центральной гемодинамики у больных 1-й группы во время первой процедуры ПЗПТ.
По оси абсцисс – время, ч; УИ – ударный индекс.

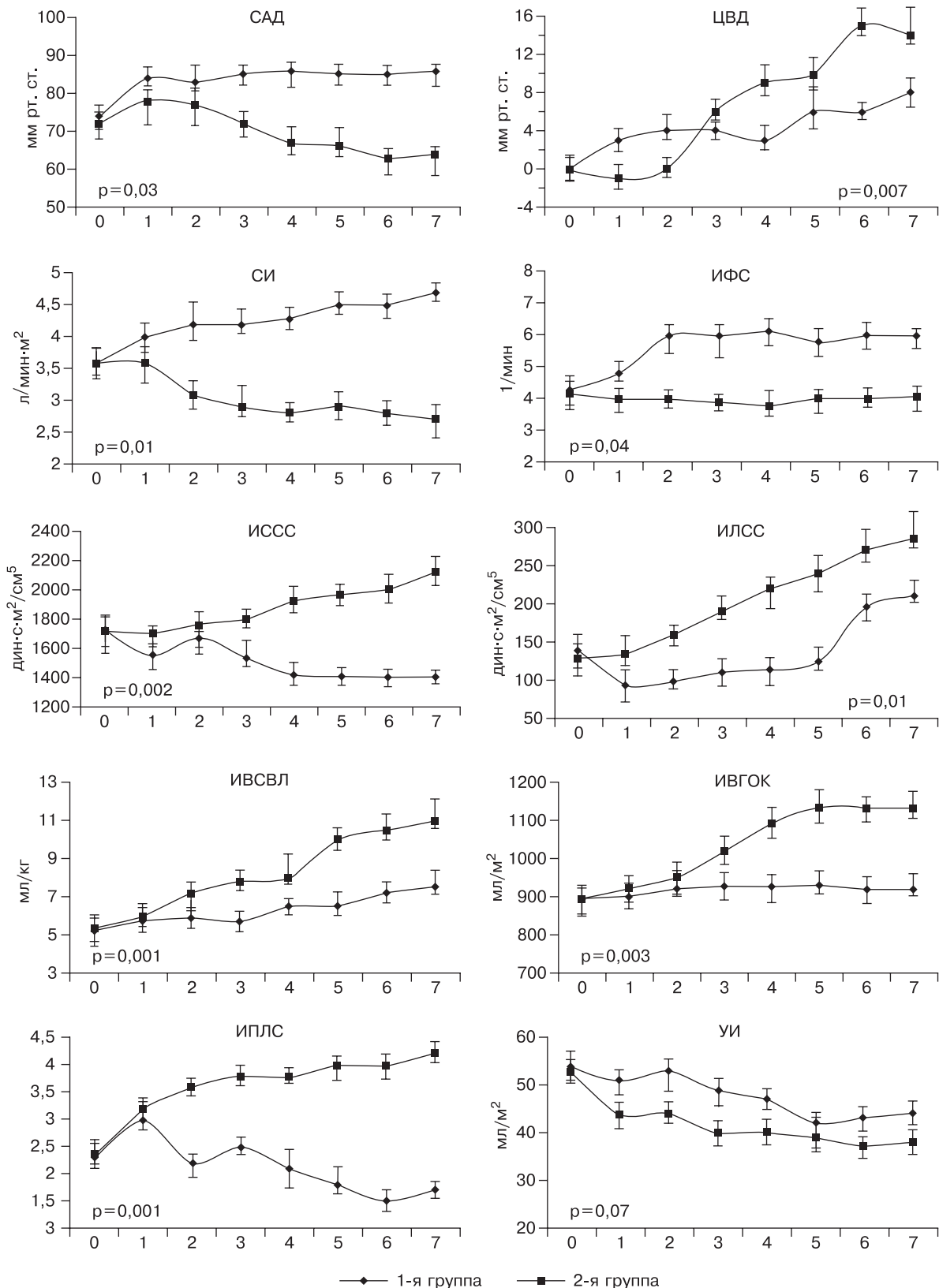


Рис. 3. Показатели центральной гемодинамики у больных 1-й и 2-й группы за первые 7 сут пребывания в ОРИТ. По оси абсцисс – время, сут.

го были выполнены 162 процедуры ПЗПТ (от 1 до 8, в среднем 1,97). Их длительность составила от 12 до 87 ч, в среднем 32,4 ч. Скорость замещения составила в среднем 42,3 мл/кг в час, а конвективный объем – не менее одного водного пространства организма пациента.

После проведения первой процедуры наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических

(рис. 1) и биохимических (табл. 2) параметров, за исключением показателей шкалы комы Глазго (с тенденцией к повышению), а также уровней лактата и общего билирубина.

На рис. 2 представлены изменения показателей центральной гемодинамики у больных 1-й группы за 24 ч первой процедуры ПЗПТ. Представленные данные демонстрируют достоверную положительную динамику всех по-

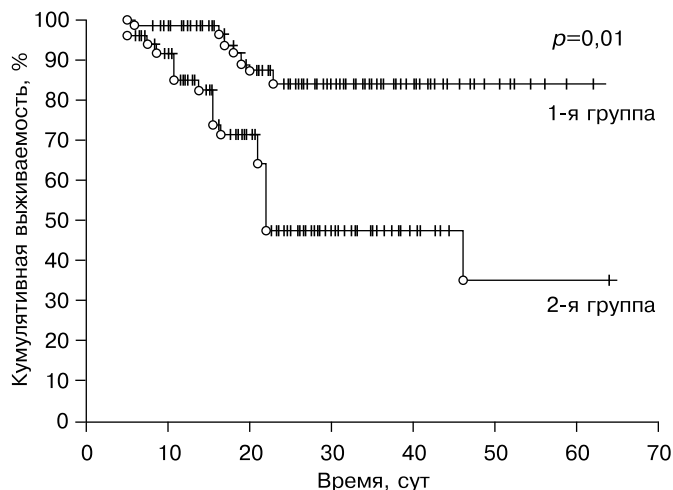


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость больных 1-й и 2-й групп.

казателей волюметрического мониторинга гемодинамики: улучшение функции миокарда, системное снижение сосудистого сопротивления, уменьшение проницаемости сосудистой стенки и содержания внесосудистой воды в легких.

На рис. 3 представлены показатели волюметрического мониторинга центральной гемодинамики у больных обеих групп за первую неделю пребывания в отделении.

При сравнительном анализе параметров центральной гемодинамики в группах необходимо отметить не только более высокую функциональную активность миокарда у больных 1-й группы, но и достоверно более низкую проницаемость сосудистой стенки и как следствие меньшую гидратацию интерстициальных тканей. Нам представляется, что сосудистая стенка становится более стабильной в результате снижения токсичности плазмы крови при проведении экстракорпоральной детоксикации.

Больные, у которых в комплексе лечебных мероприятий включали ПЗПТ, продемонстрировали достоверно более высокую выживаемость по сравнению с показателями в контрольной группе (рис. 4).

Таким образом, все полученные нами данные позволяют утверждать, что включение ПЗПТ в комплекс лечебных мероприятий у больных ОП высокоэффективно. Это позволяет не только улучшить клиническое состояние, но и значительно повысить выживаемость этой категории больных. По данным литературы, однако методы ПЗПТ применяются лишь у 20% больных с тяжелым ОП с признаками острого повреждения почек по критериям RIFLE, а лечение диализом получают даже не все больные с явной почечной недостаточностью [16].

Учитывая широкую распространенность и социальную значимость заболевания, необходим дальнейший поиск достоверных и доступных в широкой клинической практике предикторов тяжести его течения, позволяющих в краткие сроки принимать решение о выборе тактики ведения этой категории больных. Нам представляется, что использование и разработка новых схем лечения на основе инновационных методик могут свести к минимуму инвалидизацию и летальность. Для дальнейшего поиска путей рационального применения и повышения эффективности ЭКГ в комплексной терапии ОП требуются масштабные международные многоцентровые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – М.: Мир, 1991.
2. Земченков А. Ю., Томилина Н. А. // Нефрол. и диализ. – 2004. – № 6. – С. 204–221.
3. Немытин Ю. В., Ермолов А. С., Выренков Ю. Е. // Анналы хирургии. – 2002. – № 6. – С. 35–39.

4. Подкорытова О.Л., Томилина Н. А., Вторенко В. И. и др. // Нефрол. и диализ. – 2005. – № 7. – С. 398–399.
5. Подкорытова О. Л., Томилина Н. А., Бикбов Б. Т. и др. // Нефрол. и диализ. – 2008. – № 10. – С. 226–233.
6. Руднов В.А., Зубарев А. С. // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 13, № 26. – С. 1774–1777.
7. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008.
8. Федосеев А. В. Экстракорпоральные методы детоксикации в комплексном лечении деструктивных форм острого панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 1988.
9. Чикаев В. Ф., Бондарев Ю. В., Зинкевич О. Д. // Тезисы докл. IX Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград, 2000.
10. Ярустовский М.Б. // Интенсив. тер. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
11. Blinzler L., Hausser J., Bödeker H. et al. // Contrib. Nephrol. – 1991. – Vol. 93. – P. 234–236.
12. Chrysochoou G., Marcus R. J., Sureshkumar K. K. et al. // Rev. Med. Brux. – 2008. – Vol. 29, N 1. – P. 9–13.
13. Delanaye P., Dubois B., Lambermont B., Krzesinski J. M. // Nephrol. Ther. – 2007. – Vol. 3, N 4. – P. 126–132.
14. Dirkes S., Hodge K. // Crit. Care Nurse. – 2007. – Vol. 27. – P. 61–80.
15. Hoefl A. // Yearbook of intensive care and emergency medicine / Ed. J. Vincent. – Berlin: Springer, 1995. – P. 593–605.
16. Hoste E. A. J., Clermont G., Kersten A. et al. // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10. – P. 73.
17. House A. H., Ronco C. // Blood Purif. – 2008. – Vol. 26. – P. 30–35.
18. Klaus M. K., John B. J. // Br. Med. J. – 1998. – Vol. 316, N 3. – P. 44–48.
19. Le Gall J. R., Lemeshow S., Saulnier F. // J. A. M. A. – 1993. – Vol. 270. – P. 2957–2963.
20. Leach S. D., Modlin I. M., Scheel G. A., Gorelick F. S. // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87, N 1. – P. 362–366.
21. Lerch M. M., Saluja A. K., Dawra R. et al. // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 103. – P. 205–213.
22. Lerch M. M., Adler G. // Int. J. Pancreatol. – 2011. – Vol. 15, N 3. – P. 159–160.
23. Makoto Osuki, Masahiko Hirota, Shinju Arata, Masaru Koizumi // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 7, N 12. – P. 3314–3323.
24. Mayer J., Rau B., Gansauge F., Beger H. // Gut. – 2000. – Vol. 47, N 4. – P. 546–552.
25. Meister A. // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 9397–9400.
26. Mergener K., Baillie J. // Br. Med. J. – 1998. – Vol. 316. – P. 44–48.
27. Messmann H., Vogt W., Falk W. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10, N 7. – P. 611–617.
28. Michell J. P., Shuller D., Calandrino F. S., Schuster D. P. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 145. – P. 990–998.
29. Mishima S., Xu D., Deitch E. A. // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 880–886.
30. Mithofer K., Fernandez-del Castillo C., Rattner D., Warshaw A. L. // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. 71–79.
31. Muller C. A., Appellos S., Uhl W. et al. // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 229–235.
32. Neoptolemos J. P., Rarary M., Finch M., Sutton R. // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 886–891.
33. Neoptolemos J. P., Kemppainen E., Mayer J. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1955–1960.
34. Nonaka A., Manabe T., Kyogoku T. et al. // Digestion. – 1990. – Vol. 47. – P. 130–137.
35. Norman J. A., Yang J. A., Fink G. A. et al. // J. Interferon Cytokine Res. – 1997. – Vol. 17, N 2. – P. 113–118.
36. Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. // Ther. Apher. – 2002. – Vol. 6. – P. 193–198.
37. Pappalardo G., Guadalaxara A., Maiani G. et al. // Tumori. – 1996. – Vol. 82. – P. 6–12.
38. Payen D., Mateo J., Cavaillon J. M. et al. // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 803–810.
39. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. // Contrib. Nephrol. – 2010. – Vol. 165. – P. 322–328.
40. Pfeiffer U. J., Lichtwarck-Ashoff M., Blumel G. // Clin. Intensive Care. – 1994. – Vol. 5. – P. 28.
41. Rahman S. H., Ammori B. J., Larvin M. // Gut. – 2010. – Vol. 52. – P. 270–274.
42. Sakka S. G., Klein M., Reinhart K., Meier-Hellmann A. // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 2080–2086.
43. Yang Z. // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 16. – P. 232–234.

Поступила 06.06.12