ХИРУРГИЯ

УДК 616.37-002

А. А. Литвин

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (обзор литературы)

Гомельская областная клиническая больница,
Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Проблема острого панкреатита является самой трудной в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы значительно увеличилось число больных острым панкреатитом. По частоте госпитализации в ургентной хирургии это заболевание выходит на одно из первых мест [1–3]. Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании диагностики, интенсивной терапии, антибактериальной терапии, хирургических методов лечения с привлечением возможностей миниинвазивной хирургии, общая летальность при тяжелом остром панкреатите на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне — 10–30 % и достигает при инфицированном панкреонекрозе 85 % [4–6].

Прогнозирование панкреатической инфекции имеет два важных периода с точки зрения принятия тактических решений. При поступлении больного в стационар важно определить вероятность развития инфекционных осложнений с выделением группы больных, которым необходима целенаправленная профилактика панкреатической инфекции. Второй период наступает, когда имеет место «вторая волна» ухудшения состояния больного на 2–3-й неделе от начала заболевания или не отмечается улучшения объективных показателей тяжести состояния несмотря на проводимую интенсивную терапию, что чаще всего связано с развитием инфицированного панкреонекроза. На этом этапе важно своевременно выявить признаки инфекционных осложнений и перейти к достоверной диагностике панкреатической инфекции с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) под УЗ/КТ-контролем [7].

Определение степени тяжести острого панкреатита и прогнозирование летального исхода при панкреонекрозе получило достаточно широкое отражение в медицинской литературе, тогда как прогнозированию возможного развития панкреатической инфекции, несмотря на большую значимость этой проблемы, посвящены лишь единичные исследования [8–10]. Вегер Н. Г. е. а. (1986) показали, что частота инфекционных осложнений при панкреонекрозе коррелирует с продолжительностью болезни [9]. По их данным, при операциях, выполненных по поводу панкреонекроза, инфицирование выявлено у 24 % больных через 1 неделю, у 36 % — через 2 недели и у 72 % — через 3 недели от момента

© А. А. Литвин, 2009

заболевания. Схожие данные получены Gerzof S. G. e. a. (1987) [11]. Эти авторы, используя тонкоигольную аспирационную биопсию ткани поджелудочной железы при панкреонекрозе, выявили инфицирование в 22 % случаев через 1 неделю и у 55 % больных через 2 недели от начала заболевания. Другая группа исследователей на большом клиническом материале [12] обнаружила инфицирование ткани поджелудочной железы в 2,8 % случаев в течение первой недели, у 28,8 и 39,7 % больных панкреонекрозом в течение третьей и четвертой недель с момента заболевания.

Частота инфекционных осложнений также коррелирует со степенью панкреатического некроза [13–15]. Begeer H. G. e. a. (1986) доложили о высокой частоте панкреатической инфекции, достигающей 71 % больных, у которых по данным КТ поражено более 50 % ткани поджелудочной железы [9]. В настоящее время считается, что панкреонекроз, распространяющийся более чем на 50 % ткани поджелудочной железы, является стандартом диагностики тяжелого острого панкреатита и позволяет идентифицировать группу больных, у которых крайне вероятно развитие инфекционных осложнений [16, 17]. Эти данные согласуются с результатами исследования Ranson J. H. и Spencer F. C. (1977), которые выявили, что частота инфицирования при панкреонекрозе коррелирует с тяжестью острого панкреатита по критериям Ranson. У больных острым панкреатитом с наличием 1 положительного критерия панкреатическая инфекция выявлена в 5,3 % случаев, тогда как при 5 баллах по Ranson — 58,8 % больных [18].

В настоящее время имеются данные, что существуют различия в частоте панкреатической инфекции в зависимости от этиологии заболевания [19]. Fung A. S. e. a. (1997) обнаружили, что острый панкреатит чаще всего сопровождался инфекционными осложнениями после ЭРХПГ [20]. В результате другого исследования было установлено, что только лишь этиологические особенности острого панкреатита, без учета других факторов патогенеза заболевания, не могут определять риск развития панкреатической инфекции [21].

Повышение температуры тела, лихорадка всегда считались признаками инфекции. Но существует большой перечень заболеваний, которые сопровождаются повышением температуры, не связанным с наличием какого-либо микробного агента [22]. Инфицирование может проходить без лихорадки, особенно у больных пожилого и старческого возраста [23]. Кроме того, нормальная или низкая температура тела могут отражать низкую сопротивляемость инфекции организма больного [24]. Тем не менее лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, как проявление инфекционных осложнений, отмечена у 53 % больных, находящихся в ОАРИТ [25]. Тахикардия считается вторым стандартным признаком инфекции, причем, по данным некоторых исследователей, наиболее прогностически значимым [24]. Тахипноэ также считается достоверным признаком сепсиса, частота дыхания >20 в 1 мин установлена как нижняя граница, выше которой вероятность инфекционных осложнений многократно возрастает. Лейкоцитоз является стандартным индикатором инфекции, лейкопения также может встречаться при прогрессировании инфекционного процесса, но имеет хуже прогноз [26]. Количество лейкоцитов вместе с показателями температуры тела и уровнем мочевины используется в шкале прогнозирования инфекционных осложнений у больных после абдоминальных операций [27].

Все эти показатели (повышение температуры, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз или лейкопения) являются критериями синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [26]. Использование показателей ССВР возможно для прогнозирования панкреатической инфекции [28]. ССВР обычно диагностируется, если 2 критерия

из 4 присутствуют на одном отрезке времени [26]. Критерии ССВР оценены в проспективном исследовании с целью выявления прогностических возможностей для бактериемии. Бактериemia у хирургических больных встречалась чаще (55 % случаев) с более высоким уровнем летальности, чем у больных, у которых ССВР не определялся [29]. ССВР имел положительную прогностическую значимость 71 % для прогнозирования инфекционных осложнений у хирургических больных [30].

По данным Савельева В. С. с соавт. (1999) критерии ССВР-3 и ССВР-4 установлены во всех клинических группах больных тяжелым острым панкреатитом, но частота их достоверно ниже при стерильном панкреонекрозе по сравнению с инфицированными формами [28]. Диагностируемые в динамике критерии ССВР, по мнению авторов, позволяют выделить группу больных с большей вероятностью развития инфицированного панкреонекроза. Выявление ССВР у больных во второй фазе течения заболевания должно нацеливать врача на активную диагностику панкреатической инфекции и сепсиса [28, 31].

С 1930 г. в клинической практике используется С-реактивный белок (СРБ). СРБ является острофазовым протеином, концентрация которого возрастает в плазме крови при воспалении [32]. Несмотря на то что СРБ — неспецифический маркер воспаления, отмечена возможность его применения для контроля эффективности лечения панкреатической инфекции [33], СРБ также может быть индикатором абдоминального сепсиса [32].

Хорошей прогностической возможностью развития инфекционных осложнений обладают интерлейкины — IL-6, IL-8, IL-10 и др. [32, 34, 35]. Однако их использование в клинической практике ограничено высокой стоимостью, отсутствием многоцентровых исследований, доказывающих эффективность [32]. Прокальцитонин (ПКТ) в последнее время считается наилучшим маркером для дифференциальной диагностики между стерильным и инфицированным панкреонекрозом [34]. Muller С. А. е. а. (2000) показали, что уровень прокальцитонина был недостаточно прогностически значимым для раннего предсказания инфицированного панкреонекроза [36].

В литературе мы встретили только две шкалы по прогнозированию непосредственно инфекционных осложнений, сепсиса — IPS, NOSEP [24, 37]. Система IPS (Infection Probability Score) разработана Vota D. P. е. а. (2003); она включает общепринятые критерии инфекции: это температура тела, частота пульса, частота дыхания, лейкоциты крови, СРБ, SOFA [24]. Шкала IPS, по заключению авторов, имеет положительную прогностическую значимость — 53,6 %, может предсказать отсутствие инфекции при числе баллов <14 с 89,5 %-ной точностью [24]. Шкала NOSEP разработана и применяется для прогнозирования сепсиса у новорожденных [37].

По мнению некоторых исследователей, степень деструкции поджелудочной железы при стерильном панкреонекрозе коррелирует с выраженностью органной дисфункции, в то время как при инфицированном панкреонекрозе наблюдаются более выраженные полиорганные нарушения, чем при стерильном некротическом процессе в поджелудочной железе [19]. Поэтому для прогнозирования инфекционных осложнений возможно использование шкал тяжести физиологического состояния (APACHE II, SAPS II) [38, 39], определения степени органных нарушений — MODS, SOFA и др. [6, 14, 40].

В табл. 1 представлены сводные данные по прогностическим возможностям маркеров воспаления — СРБ, IL-6, IL-8, ПКТ [34, 35, 41, 42], в табл. 2 — шкалы SAPS II, APACHE II, Ranson, Imrie, CTSI и др., которые могут использоваться для прогнозирования панкреатической инфекции [34, 35, 41, 43, 44].

Таблица 1

Лабораторные маркеры прогнозирования инфицированного панкреонекроза

Авторы/дизайн исследования	Число больных	Анализ прогностических возможностей лабораторных маркеров				Заключение
		IL-6	IL-8	ПКТ	СРБ	
Rau В. е. а. (1997) [34]. Проспективное исследование	50	0	+ AUC = 0,70 $p < 0,012$	+ AUC = 0,96 $p < 0,0001$	- $p > 0,05$	ПКТ является точным прогностическим маркером ИПН при пороговом значении 1,8 нг/мл: ДЧ — 94 %, ДС — 91 %
Atmengol М. е. а. (1999) [41]. Проспективное исследование	150	0	0	0	+ $p < 0,05$	СРБ является единственным биомаркером, позволяющим прогнозировать развитие ИПН, но пороговое значение СРБ для прогнозирования ИПН является достаточно высоким
Mandi Y. е. а. (2000) [42]. Проспективное исследование	30	- $p > 0,05$	0	+ $p < 0,0001$	0	ПКТ является точным прогностическим маркером ИПН при пороговом значении 1,2 нг/мл: ДЧ — 90 %, ДС — 100 %
Riche F. С. е. а. (2003) [35]. Проспективное исследование	48	+ AUC = 0,77 $p < 0,003$	0	+ AUC = 0,78 $p < 0,04$	- $p > 0,05$	IL-6 < 400 нг/мл и ПКТ < 2 нг/мл лучше идентифицируют больных со СПН: ДЧ — 75 %, ДС — 84 %

Примечание. «+» — выявлена прогностическая значимость; «-» — прогностическая значимость не выявлена; 0 — анализ не проводился; AUC (area under curve) — площадь под кривой; ИПН — инфицированный панкреонекроз; СПН — стерильный панкреонекроз; ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

Таблица 2

Многофакторные шкалы прогнозирования инффирированного панкреонекроза

Автор/дизайн исследования	Число больных	Анализ прогностических возможностей многофакторных шкал								Заключение
		SAPS II	Ranson	CTSI	APACHE II	Imrie	MODS	4-факторная модель		
Rau В. е. а. (1997) [34]. Проспективное исследование	50	0	+ $p < 0,003$	0	+ $p < 0,03$	0	0	0	0	Шкалы Ranson и APACHE II являются информативными для прогнозирования ИПН
Armengol М. е. а. (1999) [41]. Проспективное исследование	150	0	0	0	+ $p < 0,05$	0	0	0	0	APACHE II при комплексном использовании с СРБ может применяться для прогнозирования ИПН
Halonen К. I. е. а. (2003) [43]. Ретроспективное исследование	234	0	- $AUC = 0,65$ $p > 0,05$	0	+ $AUC = 0,82$ $p < 0,05$	- $AUC = 0,54$ $p > 0,05$	+ $AUC = 0,78$ $p < 0,05$	+ $AUC = 0,86$ $p < 0,05$		Предложенная авторами 4-факторная модель не уступает в прогностических возможностях APACHE II
Mettu S. R. е. а. (2003) [44]. Проспективное исследование	40	0	0	+ $p < 0,05$	- $p > 0,05$	0	0	0		CTSI > 8 баллов при поступлении больного в стационар предсказывает высокую вероятность развития ИПН
Riche F. C. е. а. (2003) [35]. Проспективное исследование	48	+ $AUC = 0,75$ $p < 0,002$	+ $AUC = 0,65$ $p < 0,03$	+ $AUC = 0,67$ $p < 0,04$	0	0	0	0	0	SAPS II, Ranson, CTSI могут применяться для прогнозирования ИПН

Примечание. «+» — выявлена прогностическая значимость; «-» — прогностическая значимость не выявлена; 0 — анализ не проводился; AUC (area under curve) — площадь под кривой; ИПН — инффирированный панкреонекроз; SAPS II — Simplified Acute Physiology Score II; CTSI — Computed Tomography Severity Index; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II; MODS — multiple organ dysfunction scores.

Однако применяемые в настоящее время методы объективизации степени тяжести острого панкреатита и прогнозирования развития инфекционных осложнений не отвечают современным требованиям практической медицины. Об этом свидетельствуют данные «Общоевропейского вопросника по лечению острого панкреатита» (2001) — критерии Ranson, Imrie, АРАСНЕ II используются только в 51 % специализированных хирургических центров, занимающихся проблемой острого панкреатита [45]. Одной из причин недостаточно частого использования этих систем в клинической практике является их невысокая точность. Идеальный метод прогнозирования должен иметь стопроцентные чувствительность и специфичность. Необходимо, во-первых, не «упустить» ни одного больного с тяжелым острым панкреатитом и, во-вторых, не включить в эту группу пациентов, не нуждающихся в раннем интенсивном лечении, профилактике инфекционных осложнений [46].

По данным многочисленных исследований, добиться более высокой степени точности прогноза позволяют «искусственные нейронные сети» (ИНС) (англ. — artificial neural network) [47–49]. Этот метод представляет собой нелинейную систему, позволяющую классифицировать многочисленные данные гораздо лучше, чем обычно используемые линейные методы. В приложении к прогнозированию в медицинской практике ИНС дает возможность значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительности [49]. Нами проведено сравнительное изучение прогностических возможностей обученных на основе клинического материала ИНС для прогнозирования панкреатической инфекции. Выявлена хорошая диагностическая точность созданных нейросетевых модулей с чувствительностью 90 %, специфичностью 96 %. Это позволило нам более обоснованно выставлять показания для проведения завершающего этапа диагностики инфицированного панкреонекроза — тонкоигольной аспирационной биопсии парапанкреатической клетчатки под УЗ-наведением [50].

Таким образом, раннее прогнозирование и своевременное выявление инфицированного панкреонекроза представляет значительные трудности. Учитывая, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клиничко-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для раннего прогнозирования и диагностики панкреатогенной инфекции, весьма актуальным следует считать поиск новых путей комплексного прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза.

Литература

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В. С. Савельева. М., 2004.
2. UK guidelines for the management of acute pancreatitis: UK Working Party on Acute Pancreatitis // *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 1–9.
3. Yang A. L., Vadhavkar S., Singh G., Omary M. B. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 649–656.
4. Толстой А. Д., Панов В. П., Красноногов В. Б. и др. Парапанкреатит: Этиология, патогенез, диагностика, лечение. СПб., 2003.
5. Нестеренко Ю. А., Лиценко А. Н., Михайлуков С. В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита: Руководство для врачей и преподавателей. М., 1998.
6. Beger H. G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural course of acute pancreatitis // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21. N 2. P. 130–135.
7. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A. e. a. Timing and impact of infections in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 267–273.

8. *Le Mee J., Paye F., Sauvanet A. e. a.* Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis // *Arch. Surg.* 2001. Vol. 136. N 12. P. 1386–1390.
9. *Beger H. G., Bittner R., Block S., Buchler M.* Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study // *Gastroenterol.* 1986. Vol. 91. N 2. P. 433–438.
10. *Isenmann R., Buchler M. W.* Infection and acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* 1994. Vol. 81. P. 1707–1708.
11. *Gerzof S. G., Banks P. A., Robbins A. H. e. a.* Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration // *Gastroenterol.* 1987. Vol. 93. P. 1315–1320.
12. *Rattner D. W., Legermate D. A., Lee M. J. e. a.* Early surgical debridement of symptomatic necrosis is beneficial irrespective of infection // *Amer. J. Surg.* 1992. Vol. 163. N 1. P. 105–110.
13. *Perez A., Whang E. E., Brooks D. C. e. a.* Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? // *Pancreas.* 2002. Vol. 25. N 3. P. 229–233.
14. *Hartwig W., Werner J., Uhl W., Buchler M. W.* Management of infection in acute pancreatitis // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* 2002. Vol. 9. P. 423–428.
15. *Garg P. K., Madan K., Pande G. K. e. a.* Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. N 2. P. 159–166.
16. *Gotzinger P., Sautner T., Kriwanek S. e. a.* Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome // *World J. Surg.* 2002. Vol. 26. N 4. P. 474–478.
17. *Isenmann R., Rau B., Beger H. G.* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis // *Br. J. Surg.* 1999. Vol. 86. P. 1020–1024.
18. *Ranson J. H., Spencer F. C.* Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess // *Surgery.* 1977. Vol. 82. P. 99–106.
19. *Gloor B., Schmidmann A. B., Worni M. e. a.* Pancreatic sepsis: prevention and therapy // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. N 3. P. 379–390.
20. *Fung A. S., Tsiotos G. C., Sarr M. G.* ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? // *Pancreas.* 1997. Vol. 15. P. 217–221.
21. *Uhl W., Isenmann R., Curti G. e. a.* Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis // *Ibid.* 1996. Vol. 13. P. 335–343.
22. *Circiumaru B., Baldock G., Cohen J.* A prospective study of fever in the intensive care unit // *Intensive Care Med.* 1999. Vol. 25. P. 668–673.
23. *Gleckman R., Hibert D.* Afebrile bacteremia: A phenomenon in geriatric patients // *JAMA.* 1982. Vol. 248. P. 1478–1481.
24. *Bota D. P., Melot C., Ferreira F. L., Vincent J-L.* Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. N 11. P. 2579–2584.
25. *Bohidar N. P., Garg P. K., Khanna S., Tandon R. K.* Incidence, etiology, and impact of fever in patients with acute pancreatitis // *Pancreatol.* 2003. Vol. 3. N 1. P. 9–13.
26. *Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. e. a.* American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest.* 1992. Vol. 101. P. 1644–1655.
27. *Mellors J. W., Kelly J. J., Gusberg R. J.* A simple index to estimate the likelihood of bacterial infection in patients developing fever after abdominal surgery // *Amer. Surg.* 1988. Vol. 54. P. 558–564.
28. *Савельев В. С., Гельфанд Б. П., Гологорский В. А. и др.* Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе // *Анестезиол. и реаниматол.* 1999. № 6. С. 28–33.
29. *Jones G. R., Lowes J. A.* The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis // *QJM.* 1996. Vol. 89. P. 515–522.
30. *Haga Y., Beppu T., Doi K. e. a.* Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery // *Crit. Care Med.* 1997. Vol. 25. P. 1994–2000.
31. *Савельев В. С., Гельфанд Б. П., Гологорский В. А. и др.* Деструктивный панкреатит в свете современных представлений о сепсисе // *Анналы хирург.* 1999. № 5. С. 26–29.
32. *Frossard J-L., Hadengue A., Pastor C. M.* New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 162–170.
33. *Triester S. L., Kowdley K. V.* Prognostic factors in acute pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 34. N 2. P. 167–176.
34. *Rau B., Steinbach G., Gansauge F. e. a.* The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis // *Gut.* 1997. Vol. 41. N 6. P. 832–840.

35. Riche F. C., Cholley B. P., Laisne M. J. e. a. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis // *Surgery*. 2003. Vol. 133. N 3. P. 257–262.
36. Muller C. A., Uhl W., Printzen G. e. a. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis // *Gut*. 2000. Vol. 46. P. 233–238.
37. Mahieu L. M., De Muynck A. O., De Dooy J. J. e. a. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP Score) // *Crit. Care Med*. 2000. Vol. 28. P. 2026–2033.
38. Buchler M. W., Gloor B., Muller C. A. e. a. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection // *Ann. Surg*. 2000. Vol. 323. P. 619–626.
39. Wilson C., Heath D. I., Imrie C. W. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems // *Br. J. Surg*. 1990. Vol. 77. N 11. P. 1260–1264.
40. Göttinger P., Wamser P., Exner R. e. a. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival // *Surg. Infect*. 2003. Vol. 4. N 2. P. 205–211.
41. Armengol-Carrasco M., Oller B., Escudero L. E. e. a. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis // *Dig. Surg*. 1999. Vol. 16. N 2. P. 125–129.
42. Mandi Y., Farkas G., Takacs T. e. a. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol*. 2000. Vol. 28. N 1. P. 41–49.
43. Halonen K. I., Leppaniemi A. K., Lundin J. E. e. a. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models // *Pancreatol*. 2003. Vol. 3. N 4. P. 309–315.
44. Mettu S. R., Wig J. D., Khullar M. e. a. Efficacy of serum nitric oxide level estimation in assessing the severity of necrotizing pancreatitis // *Ibid*. N 6. P. 506–513.
45. Beattie G. C., Sahorim R., Virlos I. T. e. a. Evidence of wide variation in the surgical management of severe acute pancreatitis: results of a pan-European study // *Gastroenterol*. 2001. Vol. 120. N 5. Suppl. 1. P. 194.
46. Forsmark C. E. Pancreatitis and its complications. Totowa, New Jersey, 2005.
47. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks: Пер. с англ. М., 2001.
48. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации / Пер. с польск. И. Д. Рудинского. М., 2004.
49. Chernick M. R., Friis R. H. Introductory biostatistics for the health sciences: Modern applications including bootstrap / Ed. by John Wiley & Sons. New Jersey, 2003.
50. Литвин А. А., Жариков О. Г., Сенчук Г. А., Мауда Ш. Л. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза // *Пробл. здоровья и экологии*. 2007. № 2 (12). С. 7–14.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.