

*С. В. Миллер, Ю. С. Винник, О. В. Теплякова,
А. И. Рубайло, Н. Г. Максимов, Н. И. Цедрик*

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОПАТИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск

Острый панкреатит остается одной из самых актуальных проблем современной хирургии, стабильно занимая второе-третье, а в некоторых регионах — первое место в структуре неотложной абдоминальной патологии [1–3]. Деструктивная форма заболевания до настоящего времени удерживает лидирующую позицию среди причин летальности при острой хирургической патологии органов брюшной полости [4–7].

Ведение больных с панкреонекрозом в последние десятилетия совершенствуется в соответствии с достижениями интенсивной терапии, хирургической техники, пониманием патогенеза локальных и системных осложнений [5, 8–12]. Вместе с тем результаты рандомизированных клинических испытаний и мета-анализов свидетельствуют о дискутабельной эффективности большинства используемых в клинике лечебных мероприятий, включая применение антисекреторных и антиферментных препаратов, ранней нутритивной поддержки и малоинвазивных способов хирургической санации [7, 13, 14].

Терапевтический эффект гепатопротекторов при остром панкреатите обусловлен патогенетическим значением нормального функционирования печени как основного органа детоксикации в условиях массивного поступления в системный кровоток биологически активных веществ, медиаторов и дериватов [15]. Известно, что детоксикационные возможности печени при остром алкогольном панкреатите существенно снижены, что усугубляет течение патологического процесса и способствует развитию гепатоцеллюлярной недостаточности [16–18]. Последняя значительно ухудшает прогноз заболевания и в 40–90% наблюдений при развитии острого деструктивного панкреатита заканчивается гибелью больных [19–21].

Современным синтетическим представителем группы гепатопротекторов, обладающим помимо основного прямым детоксикационным механизмом действия, является препарат L-орнитин-L-аспартат («Гепамерц», «Мерц Фарма ГмбХ и Ко», Германия). Активные компоненты препарата стимулируют активность ферментов цикла утилизации аммиака в перипортальных гепатоцитах, мышцах и головном мозге, одновременно являясь субстратами цикла синтеза мочевины [19]. Собственно гепатопротективное действие L-орнитин-L-аспартата реализуется через снижение активности ферментов цитолиза, стимуляцию межклеточного транспорта аминокислот, синтеза белка в печени и мышечной ткани [15, 22].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных тяжелым острым панкреатитом алкогольной этиологии за счет включения в схему комплексной терапии инфузий L-орнитин-L-аспартата.

Материалы и методы. В течение 2009–2010 гг. на базе Красноярского городского центра хирургической панкреатологии под нашим наблюдением находились 46 больных тяжелым острым панкреатитом алкогольного генеза. Все пациенты госпитализированы в клинику в экстренном порядке. После установления диагноза и оценки тяжести острого панкреатита лечение больных начинали в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Критериями включения в исследование являлись алкогольная этиология заболевания и тяжесть острого панкреатита от 2 до 6 баллов по шкале В. Б. Красногорова [23]. Критерием исключения являлось наличие тяжелой почечной недостаточности (креатинин сыворотки более 3 мг/100 мл или 265 мкмоль/л). Для объективизации оценки результатов лечения в исследование не включались пациенты с билиарной этиологией заболевания и признаками инфицированного панкреонекроза.

Первую группу составили 22 больных, у которых оценивались результаты базисной терапии, включая обеспечение функционального покоя поджелудочной железы, коррекцию расстройств циркуляторного гомеостаза (гиповолемии, гемореологии), водно-электролитного, кислотно-щелочного дисбаланса, коагулопатии, гипоальбуминемии, купирование болевого синдрома, применение тканевых гормонов (октреотида и даларгина), спазмолитиков, Н-2 гистаминовых блокаторов.

В схему лечения больных второй группы ($n = 24$) дополнительно включали инфузию L-орнитин-L-аспартата (препарат «Гепа-Мерц» производства «Merz», Германия) в течение пяти дней ежедневно по разработанной схеме: внутривенно капельно со скоростью введения не более 5 г/ч на 400 мл изотонического раствора хлорида натрия — 1–2 сутки в дозе 15 г, 3–5 сутки в дозе 10 г.

Обследование всех больных с острым панкреатитом включало общеклинические, лабораторные и инструментальные методы. Оценку выраженности эндогенной интоксикации проводили с учетом содержания в плазме крови среднемoleкулярных пептидов (СМП) (по Н. И. Габриэлян, с расчетом концентрации (г/л) по формуле Калькара), малонового диальдегида (МДА), мочевины, креатинина, α -амилазы — унифицированными методами. Функциональное состояние печени в динамике заболевания оценивали по лабораторным маркерам цитолитического (активности аспартат (АсАТ) и аланинаминотрансфераз (АлАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП)) и холестатического синдромов (общий билирубин и его фракции), белковосинтетической способности органа (общий белок, альбумин, фибриноген, трансферрин). Для определения степени печеночной недостаточности использовалась классификация И. И. Шиманко [24].

Содержание трансферрина в цельной крови оценивали методом электронного парамагнитного резонанса в условиях низкотемпературной стабилизации (77 К) на радиоспектрометре «Elexsys E-580» («Bruker», Германия) на базе Института химии и химической технологии СО РАН.

Для оценки состояния перекисного гомеостаза использовали метод железоиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции с применением биохемилюминометра 8802 МП (СКТБ «Наука» СО РАН, г. Красноярск). Объектом исследования служила сыворотка крови. Для описания кинетики кривой хемилюминесценции использовали следующие наиболее информативные по литературным сведениям показатели [25]:

- I_{\max} (мв) — амплитуда вспышки, наступающей после введения инициаторов;
- S (мв*с) — светосумма реакции;

— K_{antiox} (y.e.) — коэффициент антиоксидантной активности, равный отношению максимальной интенсивности ХЛ к светосумме.

У всех пациентов оценивали характер и распространенность поражения поджелудочной железы, забрюшинного пространства и брюшной полости с помощью инструментальных методов. Обязательным скрининговым методом оценки состояния поджелудочной железы, билиарной системы, брюшной и плевральной полостей являлось ультразвуковое исследование, которое осуществляли с помощью двухмерного аппарата «Алока» (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц. Для выявления плевропальмональных осложнений панкреонекроза всем больным в динамике заболевания выполняли обзорную рентгенографию органов брюшной полости и грудной клетки. Для диагностики эрозивно-язвенных поражений, определения пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку подавляющему числу больных (82,6%) выполнена фиброгастроуденоскопия аппаратом PENTAX FG-29V. Компьютерную томографию с оценкой степени деструкции в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке по шкале Balthazar выполнили четырем больным (8,7%) с помощью мультиспирального четырехсрезового компьютерного томографа «General Electrics».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета анализа Ms Excel 9.0, SPSS 19.0 с соблюдением принципов статистического анализа, принятых для исследований в биологии и медицине. Описательная статистика результатов исследования представлена для относительных величин в виде процентных долей, для абсолютных — в виде медианы (Me) и перцентилей (P_{25} , P_{75}). Проверка нормальности распределения значений признаков в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных проводили попарное тестирование по критерию Манна—Уитни для несвязанных выборок, по критерию Вилкоксона — для связанных выборок. Значимость различий относительных показателей в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. При наличии статистически значимой разницы между исследуемыми группами производили попарное сравнение групп по данному критерию. При частоте встречаемости признака пять и менее для сравнения данных использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средняя сумма баллов при поступлении больных в стационар составила 3,25 (3,0–3,5) в первой и 3,40 (2,8–4,0) баллов во второй группе ($p > 0,05$), что клинически соответствовало тяжелому течению острого панкреатита, а морфологически — развитию крупноочагового стерильного панкреонекроза. У пяти больных первой группы (22,7%) и шести — во второй (25,0%, $p > 0,05$) неэффективность проводимой комплексной терапии и нарастание явлений эндогенной интоксикации потребовали выполнения оперативного лечения в объеме лапароскопического дренирования сальниковой сумки и свободной брюшной полости в течение первых 72-х часов с момента поступления.

Развитие тяжелого острого алкогольного панкреатита во всех случаях сопровождалось выраженным болевым синдромом, рвотой. У большинства поступивших при объективном обследовании обращало на себя внимание изменение цвета кожных покровов: бледность, цианоз, «мраморность», иктеричность. Синдром гемодинамиче-

ских расстройств, проявившийся в тахикардии, тенденции к гипотонии, был выявлен при поступлении у 40,9% больных первой и 45,8% больных во второй группе ($p > 0,05$). Температура тела в подавляющем большинстве случаев не превышала субфебрильных цифр. Явления динамической кишечной непроходимости были отмечены у 54,5% больных первой и 58,3% больных второй группы ($p > 0,05$), перитонеальные симптомы определялись при поступлении с частотой 36,4% и 33,3% соответственно ($p > 0,05$). Нарушения со стороны психики и нервной системы при поступлении были выявлены у 22,7% пациентов первой и 25,0% — второй группы ($p > 0,05$) и проявлялись эйфорией, тревогой и негативизмом (у семи больных), психомоторным возбуждением и галлюцинациями (у троих), резким угнетением психики вплоть до коматозного состояния (у одного поступившего).

Включение в схему лечения острого алкогольного панкреатита L-орнитин-L-аспартата способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов заболевания. Исчезновение перитонеального синдрома отмечено на третьи, восстановление кишечной перистальтики — на четвертые сутки, тогда как в первой группе указанных результатов удалось достичь только на пятые и шестые сутки соответственно. Болевой синдром во второй группе купировался в среднем на девятые сутки лечения (против 11 суток в первой группе). Показатели системной гемодинамики и физиологическая окраска кожных покровов восстанавливались на третьи сутки во второй группе и только на пятые — в первой. Психоневрологические нарушения сохранялись к пятым суткам интенсивной терапии у 13,6 и 4,2% больных первой и второй групп соответственно.

Указанные отличия клинических результатов лечения не носили характера статистически значимых, однако способствовали возможности организации более раннего перевода больных в хирургическое отделение: средняя продолжительность нахождения больных в отделении интенсивной терапии и реанимации составила 151,2 (138,7–163,7) и 93,6 (85,6–101,6) часов в первой и второй группах соответственно ($p = 0,004$).

Параллельно клиническому улучшению, начиная со 2–3 суток стационарного лечения, появлялась тенденция к нормализации биохимических показателей крови. Клинико-лабораторное исследование позволило обнаружить признаки легкой степени гепатопатии при поступлении у 22,7% больных в первой и 12,5% — во второй группе, средней — у 59,1 и 66,7%, тяжелой — у 18,2 и 20,8% больных соответственно ($p > 0,05$). Комплексная терапия острого алкогольного панкреатита, включавшая инфузию L-орнитин-L-аспартата, способствовала значимо более раннему снижению активности трансаминаз по сравнению с первой группой больных (табл. 1). Необходимо отметить, что применение стандартной схемы терапии не позволяло купировать лабораторные проявления цитолитического синдрома даже к окончанию периода наблюдения.

Известно, что гиперкатаболизм при остром панкреатите оказывает существенное влияние на истощение белка как соматического, так и висцерального пула. По литературным сведениям, суточные потери белка при остром панкреатите средней степени тяжести и тяжелом течении составляют от 35 до 45–50 г в сутки [26, 27]. При алкогольной этиологии заболевания усиление процессов катаболизма накладывается на снижение белковосинтетических возможностей печени и ограничение поступления питательных ресурсов в условиях паралитической кишечной непроходимости.

Признаки белковоэнергетического дефицита при поступлении выражались в снижении концентрации общего белка в среднем на 20,4%, альбумина — на 8,9% по сравнению с нормальными значениями. Содержание фибриногена при поступлении соответствовало уровню нижней границы нормы (табл. 1).

Включение L-орнитин-L-аспартата в схему комплексного лечения способствовало ранней стабилизации показателей белкового обмена. К пятым суткам исследования у больных второй группы содержание общего белка в плазме крови возросло на 8,7% против исходных значений и составило 54,6 г/л. В группе сравнения прирост количества общего белка был достигнут только к девятому дню лечения и составил 55,1 г/л, что всего на 3,8% превышает исходный уровень (табл. 1).

Статистически значимые отличия по уровню альбумина были зарегистрированы к пятому дню лечения больных острым панкреатитом. В первой группе уровень альбумина к этому сроку повышался на 12,9%, а к девятому — на 27,2%. На фоне традиционной терапии в первой группе больных уровень альбумина снижался к пятым суткам лечения до 29,3 г/л, возвращаясь к исходному значению на девятые сутки — 33,5 г/л.

Значимых отличий в динамике содержания фибриногена у больных отмечено не было. Вместе с тем включение L-орнитин-L-аспартата в схему комплексной терапии сопровождалось устойчивой тенденцией к повышению концентрации фибриногена в отличие от его тренда у больных группы сравнения (табл. 1).

Наиболее объективным критерием тяжести острого панкреатита среди изученных параметров явилось содержание трансферрина. Минимальное значение этого показателя отмечено при поступлении среди больных с панкреонекрозом, верифицированным интраоперационно (рис. 1). Статистически значимых различий по содержанию трансферрина в группах удалось достичь только среди неоперированных пациентов к восьмым суткам стационарного лечения (рис. 2).

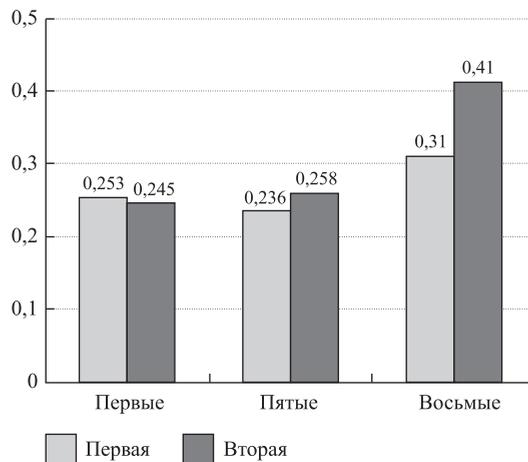


Рис. 1. Динамика содержания трансферрина в цельной крови оперированных больных стерильным панкреонекрозом (нормированное число (н.ч.) — отношение разности амплитуды показателя в спектре на разность амплитуды фона по данным электронного парамагнитного резонанса)

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у больных тяжелым острым алкогольным панкреатитом

| Показатель, диапазон нормальных значений, единицы измерения | Сроки лечения (сутки), номер группы | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | 1 | | | 4-5 | | | 8-9 | | | P _U |
| | первая | вторая | P _U | первая | вторая | P _U | первая | вторая | P _U | |
| α-амилаза, 3,3–8,9 мг/с* л | 45,7 (32,1–58,4) | 48,1 (24,6–84,5) | >0,05 | 38,7 (23,1–54,2) | 35,1 (24,6–46,7) | >0,05 | 10,3 (7,3–15,2)* | 8,2 (5,7–11,4)* | >0,05 | >0,05 |
| Среднемолекулярные пептиды, 0,30–0,63 г/л | 1,2 (0,8–1,4) | 1,2 (0,9–1,5) | >0,05 | 1,6 (0,9–2,4) | 0,9 (0,5–1,8) | >0,05 | 1,3 (0,9–1,6) | 0,5 (0,3–0,8)* | >0,05 | 0,018 |
| Малоновый диальдегид, 2,5–4,5 мкмоль/л | 10,7 (7,6–14,1) | 9,8 (5,3–14,8) | >0,05 | 11,4 (4,8–16,2) | 7,8 (3,9–11,1) | >0,05 | 5,2 (3,3–7,1)* | 3,7 (2,5–4,9)* | >0,05 | >0,05 |
| Мочевина, 2,5–8,3 ммоль/л | 8,4 (4,7–12,3) | 9,1 (5,3–13,3) | >0,05 | 8,1 (5,3–11,9) | 8,3 (6,7–10,4) | >0,05 | 5,2 (4,5–7,1) | 5,9 (4,2–7,4) | >0,05 | >0,05 |
| Креатинин, 61,3–106,8 мкмоль/л | 89,2 (64,5–112,5) | 83,6 (62,8–110,2) | >0,05 | 74,3 (65,3–96,1) | 68,1 (65,2–74,5) | >0,05 | 63,0 (51,4–72,4) | 65,8 (60,4–71,3) | >0,05 | >0,05 |
| АлАТ, 0,1–0,68 ммоль/ч*л | 4,1 (2,8–6,0) | 4,3 (3,5–5,1) | >0,05 | 3,2 (2,9–3,6) | 2,1 (1,8–2,4)* | 0,038 | 1,5 (1,1–2,4)* | 0,7 (0,4–1,0)* | 0,001 | 0,001 |
| АсАТ, 0,1–0,68 ммоль/ч*л | 1,8 (1,3–2,3) | 1,9 (1,6–2,3) | >0,05 | 1,5 (1,1–1,8) | 1,3 (1,2–1,4) | >0,05 | 0,9 (0,7–1,2)* | 0,6 (0,4–0,8)* | 0,038 | 0,038 |
| γ-глутамилтранспептидаза, 0,9–6,36 ммоль/л | 18,6 (14,1–23,7) | 20,1 (16,6–24,2) | >0,05 | 17,4 (15,2–20,1) | 12,1 (9,4–14,1)* | 0,040 | 10,4 (7,5–13,1)* | 7,2 (4,3–9,1)* | 0,042 | 0,042 |
| Общий билирубин, 8,5–20,5 мкмоль/л | 42,1 (30,1–54,7) | 44,3 (28,6–70,4) | >0,05 | 35,6 (25,1–46,3) | 29,4 (22,2–32,3) | >0,05 | 22,5 (16,4–28,3)* | 18,4 (13,5–23,7)* | >0,05 | >0,05 |
| Общий белок, 65–85 г/л | 53,1 (41,5–66,1) | 50,2 (43,5–56,6) | >0,05 | 49,4 (44,2–53,1) | 54,6 (48,3–60,3) | >0,05 | 55,1 (51,4–59,2) | 63,4 (60,2–66,7)* | 0,018 | 0,018 |
| Альбумин, 35–55 г/л | 32,3 (22,4–41,7) | 31,6 (27,7–34,9) | >0,05 | 29,3 (27,3–31,9) | 35,7 (33,4–38,1) | 0,030 | 33,5 (31,6–35,2) | 40,2 (36,9–43,4)* | 0,022 | 0,022 |
| Фибриноген, 2–4 г/л | 2,0 (1,7–2,3) | 1,9 (1,7–2,2) | >0,05 | 1,8 (1,5–2,2) | 2,4 (1,9–2,8) | >0,05 | 2,2 (1,8–2,6) | 2,8 (2,2–3,2) | >0,05 | >0,05 |

Примечания: средние значения показателей представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (P₂₅–P₇₅); P_U — уровень значимости различий показателей больных первой и второй группы по критерию Mann–Whitney (U-тест), * — достоверность различий показателей больных по сравнению с исходными по критерию Wilcoxon (P_w<0,05).

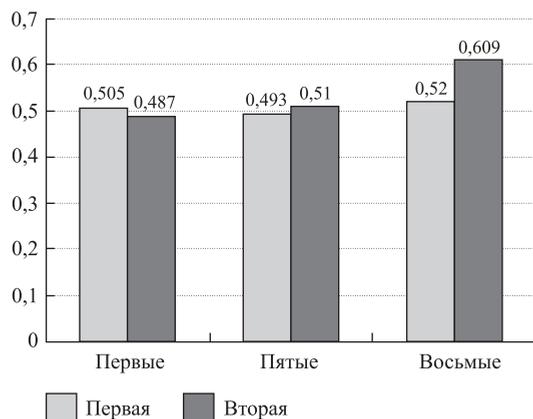


Рис. 2. Динамика содержания трансферрина в цельной крови неоперированных больных тяжелым острым панкреатитом (нормированное число (н.ч.) — отношение разности амплитуды показателя в спектре на разность амплитуды фона по данным электронного парамагнитного резонанса)

Изучение уровня продуктов свободно-радикального окисления отражало в среднем двукратное превышение нормального содержания малонового диальдегида и среднемолекулярных пептидов в плазме крови больных острым панкреатитом. Применение традиционной терапии не давало достаточного эффекта: уровень указанных метаболитов на 8–9-е сутки лечения оставался выше нормального. Включение L-орнитин-L-аспартата в комплекс лечебных мероприятий больным острым панкреатитом алкогольного генеза способствовало снижению содержания продуктов перекисного окисления с 4–5-х суток терапии, а к окончанию наблюдения данные показатели находились в диапазоне нормы (табл. 1).

Результаты люминолзависимой железоиндуцированной хемилюминесценции сыворотки крови свидетельствовали об антиоксидантном эффекте применения L-орнитин-L-аспартата (табл. 2). При поступлении в стационар максимальная амплитуда активированного свечения и коэффициент антиоксидантной активности сыворотки крови не имели значимых отличий в группах.

У больных первой группы, несмотря на проведение комплекса интенсивной терапии, в течение всего времени наблюдения отмечалось усиление интенсивности хемилюминесценции, свидетельствующее о продолжающейся активации свободнорадикального окисления (табл. 2). У больных второй группы включение в схему лечения L-орнитин-L-аспартата сопровождалось антиоксидантным воздействием: коэффициент антиоксидантной активности сыворотки крови по окончании первой недели в стационаре более чем в два раза превышал нормальное значение, компенсируя тем самым сохраняющуюся тенденцию к гиперпродукции активных форм кислорода.

Средняя продолжительность лечения в группе больных, получавших L-орнитин-L-аспартат, составила 12 (9–14) суток, что было меньше контрольного на два койко-дня. Летальных исходов среди наблюдавшихся пациентов не было.

Таблица 2. Хемилюминесцентные показатели перекисного гомеостаза сыворотки крови у больных тяжелым острым алкогольным панкреатитом

| Сроки анализа, сут | Параметр хемилюминесценции сыворотки (кратность к нормальному значению, у.е.), показатель, группа | | | | | |
|--------------------|---|----------------------|-------|---------------------|----------------------|-------|
| | I max | | | K antiox | | |
| | первая | вторая | P_U | первая | вторая | P_U |
| 1 | 3,21 (3,02–3,44) | 3,24 (2,83–3,65) | >0,05 | 1,62 (1,24–1,85) | 1,57 (1,31–1,69) | >0,05 |
| 5 | 2,95 (2,57–3,21) | 1,73 (1,44–2,08)* | 0,003 | 1,52 (1,28–1,74) | 1,94 (1,78–2,19)* | 0,004 |
| 8 | 2,81 (2,68–2,94)* | 1,53 (1,22–1,84)* | 0,001 | 1,26 (1,07–1,44) | 2,17 (1,89–2,45)* | 0,001 |

Примечания: средние значения показателей представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (P_{25} – P_{75}); P_U — уровень значимости различий показателей больных первой и второй группы по критерию Mann—Whitney (U-тест); * — достоверность различий показателей больных по сравнению с исходными по критерию Wilcoxon ($P_W < 0,05$).

Таким образом, включение L-орнитин-L-аспартата в комплексную терапию тяжелого острого алкогольного панкреатита способствует восстановлению функционального состояния печени, что проявляется в снижении выраженности цитолитического синдрома и восстановлении белково-энергетического гомеостаза. Существенный вклад в детоксикационное действие L-орнитин-L-аспартата вносит реализация антиоксидантного механизма, проявляющегося в снижении содержания продуктов свободнорадикального окисления в плазме.

Положительный опыт применения L-орнитин-L-аспартата у больных тяжелым острым панкреатитом алкогольной этиологии определяет целесообразность дальнейших исследований эффективности препарата при билиарной этиологии заболевания, в том числе на фоне механической желтухи, а также для коррекции белково-энергетического метаболизма в послеоперационном периоде у больных инфицированным панкреонекрозом.

Литература

1. Афанасьев А. Н., Кириллин А. В., Шалыгин А. Б., Смыслов И. Н. Оценка результатов хирургического лечения острого деструктивного панкреатита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. № 4. С. 308–316.
2. Винник Ю. С., Миллер С. В., Теплякова О. В. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009. № 6. С. 82–86.
3. Ивлев В. В., Варзин С. А., Шишкин А. Н., Свистунов Н. Н. Основные этиологические факторы у больных с острым деструктивным панкреатитом. Пироговская хирургическая неделя: Всероссийский форум // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2010. Приложение. С. 328–329.
4. Багненко С. Ф., Толстой А. Д., Красногоров В. Б., Курыгин А. А. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) // Анналы хирург. гепатол. 2006. № 1. С. 60–67.
5. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Панкреонекрозы. М.: Мед. информ. агентство, 2008. 264 с.

6. Ярема И. В., Каадзе М. К., Шевченко В. П. Патогенетические формы деструктивного панкреатита: классификация, диагностика, лечение // Хирургия. 2007. № 1. С. 12–22.
7. Ahmad H. A., Samarasinghe I., Hamdorf J. M. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy // Pancreatology. 2011. Vol. 11. P. 52–56.
8. Брискин Б. С., Халидов О. Х., Алияров Ю. Р. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита // Анналы хирург. гепатол. 2009. № 3. С. 63–68.
9. Гостищев В. К., Глушко В. А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики // Хирургия. 2003. № 3. С. 50–54.
10. Кубышкин В. А. Панкреонекроз // Анналы хирург. гепатол. 2000. № 2. С. 67–68.
11. Ермолов А. С., Иванов П. А., Гришин А. В., Благовестнов Д. А. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // Хирургия. 2007. № 5. С. 4–8.
12. Лысенко М. В., Урсов С. В., Пасько В. Г., Чиж С. И. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром панкреатите. М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2007. 202 с.
13. Toh S. K. C., Phillips S., Johnson C. D. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England // Gut. 2000. Vol. 46. P. 239–243.
14. Petrov M. S., Pylypchuk R. D., Emelyanov N. V. Systemic review: nutritional support in acute pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28. P. 704–712.
15. Лантев В., Цкаев А., Гивировская Н. Эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в терапии острого панкреатита // Врач. 2010. № 9. С. 1–4.
16. Абдурахманов Д. Т. Алкогольный гепатит: клиническая картина, течение и прогноз // Фарматека. 2008. № 2. С. 25–32.
17. Брискин Б. С., Дибиров М. Д., Акоюн В. С., Гудкова Н. И. Хирургические маски алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2003. № 3 (Прил.). С. 83–87.
18. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. 2003. № 10. С. 47–53.
19. Кукес В. Г., Бунатян В. А., Власов А. П., Григорьева Т. И. Эффективность L-орнитин-L-аспартата в терапии токсического поражения печени при остром панкреатите // Врач. 2009. № 12. С. 36–39.
20. Плеханов А. Н., Решетников Д. И. Деструктивный панкреатит в патогенезе печеночной недостаточности // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007. № 3. С. 83–84.
21. Blum T., Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Lankisch P. G. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction // Pancreatology. 2001. Vol. 1. P. 237–241.
22. Rees C., Oppong K., Al M., Hudson M. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial // Gut. 2000. Vol. 4. P. 571–574.
23. Толстой А. Д., Панов В. П., Красноарогов В. Б., Стойко Ю. М. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. СПб.: Ясный Свет, 2003. 256 с.
24. Шиманко И. И., Мусселиус Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. М.: Медицина, 1993. 288 с.
25. Aslan K., Geddes C. D. Metal-Enhanced Chemiluminescence: Advanced Chemiluminescence Concepts for the 21st Century // Chem. Soc. Rev. 2009. Vol. 7. P. 2556–2564.
26. Пугаев А. В., Ачкасов Е. Е. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 335 с.
27. Jin H. T., Lämsä T., Nordback P. H., Huynonen M. T. et al. Polyamine catabolism in relation to trypsin activation and apoptosis in experimental acute pancreatitis // Pancreatology. 2011. Vol. 11. P. 83–91.

Статья поступила в редакцию 7 декабря 2011 г.