

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И РАЗВИТИЕ ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Винник Ю.С.¹, Дунаевская С.С.¹, Антюфриева Д.А.¹, Деулина В.В.¹

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: Viktorpotapenk@yandex.ru

В статье представлен обзор современной медицинской литературы, посвященный вопросам патогенеза острого панкреатита, развития и прогнозирования его осложнений и оценки тяжести заболевания. Определены причины нарушений коагуляционного гемостаза и микроциркуляторных нарушений при развитии заболевания. Повреждение эндотелия сосудов при некротизирующем повреждении поджелудочной железы обуславливает запуск процессов микротромбообразования и нарушения микроциркуляции во всех органах и системах человека. Важную роль микроциркуляторные нарушения играют в развитии дисфункции печени и почек при некротизирующем остром панкреатите, а также при развитии полиорганной недостаточности, являющегося грозным осложнением, приводящим в ряде случаев к летальному исходу. Основные прогностические системы и шкалы, такие как Ranson-I, Ranson-II, Glasgow, требуют динамического наблюдения в течение 48 часов. Реаниматологические шкалы APACHE II, Marshall и SOFA позволяют диагностировать органную недостаточность, но не прогнозировать её развитие. Существующие шкалы экспресс-оценки на уровне приемного покоя также не выполняют функцию прогнозирования развития органной недостаточности. Таким образом, оценка функции эндотелия и состояния микроциркуляторного русла может играть важную роль в прогнозировании и раннем выявлении тяжелых осложнений острого панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит, эндотелий, микротромбообразование, осложнения, полиорганная недостаточность.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND DEVELOPMENT OF THE ORGAN FAILURE AT SHARP PANCREATITIS

Vinnik Y.S.¹, Dunaevskaya S.S.¹, Antufrieva D.A.¹, Deulina V.V.¹

¹SBEI HPE KrasSMU named after prof. V.F. Voyno-Jaseneckiy» Ministry of public health Russia, Krasnoyarsk, e-mail: Viktorpotapenk@yandex.ru

The review of literature of the modern medical literature is presented in article, questions of a pathogenesis of the acute pancreatitis, development and prediction of its complications and assessment of disease severity, a cause of infringement of a coagulative hemostasis at AP are taken up, and the reasons of development of microcirculatory violations. Damage of an endothelium of vessels at necrotizing injury of a pancreas causes processes of a microthrombogenesis and violation of microcirculation in all bodies and the systems of the person. Microcirculatory violations play an important role in damage of a liver and kidneys at necrotizing acute pancreatitis and also at development of a multiorgan failure, the terrible complication causing early lethality in patients with acute pancreatitis. The main prognostic systems and scales such as Ranson-I, Ranson-II, Glasgow demand dynamic observation within 48 clocks. Reanimatology's scales of APACHE II, Marshall and SOFA allow to diagnose an organ failure, but not to predict its development. The existing express assessment scales at the level of the accident ward are also not suitable for prediction of development of an organ failure. Thus, assessment of function of an endothelium and a condition of a microcirculatory bed can play an important role in prediction and early identification of heavy complications of acute pancreatitis.

Keywords: pancreatitis, endothelium, microthrombogenesis, complications, multiorgan failure.

Изменения коагуляционного звена гемостаза и развитие внутрисосудистого тромбообразования играют важную роль в патогенезе острого панкреатита (ОП). Повреждение эндотелия является основной причиной данных патологических изменений [1]. Развитие эндотелиальной дисфункции при остром панкреатите обусловлено множеством различных факторов: ишемией, свободнорадикальным окислением, гемодинамической перегрузкой, биологически активными медиаторами воспаления, интоксикацией, а также

развитием почечной и печеночной недостаточности [2; 3]. Эти факторы влияют на течение острого некротизирующего панкреатита.

Целью явилось обобщить современные данные литературы о развитии эндотелиальной дисфункции и органной недостаточности при остром панкреатите по данным отечественных и зарубежных научных и научно-практических журналов.

Материалы и методы

Проведен сбор, изучение и анализ доступных источников информации. Большинство работ было найдено в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и PubMed по ключевым словам «панкреатит», «эндотелий», «микротромбообразования», «полиорганная недостаточность» и их сочетаниям по тематике «Медицина и здравоохранение».

Результаты и обсуждение

Распространенность острого панкреатита во всем мире составляет от 4,9 до 73,4 на 100 тыс. населения. В России заболеваемость колеблется, по данным разных авторов, от 38 до 95 случаев на 100 тыс. населения [4].

Летальность при некротизирующем панкреатите, по данным российских авторов, составляет 22,7-23,6%. По данным зарубежных авторов, летальность составляет 27–45%. Общая летальность при остром панкреатите колеблется от 5 до 10% [5].

Превалирующее большинство, до 85% случаев заболевания, относится к нетяжелым формам острого панкреатита и не сопровождается осложнениями. Однако оставшиеся 15% случаев сопровождаются некрозом паренхимы поджелудочной железы и осложненным течением заболевания, именно в этой группе пациентов наблюдается высокая летальность. Около 1-1,5% всех операций, проводимых в неотложной хирургии, приходится на пациентов с тяжелым острым панкреатитом [6].

На протяжении последних лет структура летальности при остром панкреатите не изменилась. К I фазе тяжелого острого панкреатита относится 40-50% летальных исходов, основной причиной которых является панкреатогенный шок и ранняя полиорганная недостаточность. Присоединение вторичной инфекции и гнойно-септические осложнения являются основной причиной летальных исходов во II фазе тяжелого острого панкреатита [7].

В запуске каскада патологических реакций ключевую роль играет повреждение мембраны экзокринных панкреатоцитов. В результате нарушения проницаемости мембраны внутрь клетки поступают внеклеточные ионы кальция, это вызывает активацию протеаз внутри панкреатоцита, разрушая его изнутри. Согласно данным, полученным J.B. Ward и соавторами, повышение ионов кальция внутри клетки усиливает повреждение всех видов клеток вне зависимости от механизма возникновения повреждения [8]. Трипсин, фермент,

играющий важную роль в патогенезе некротизирующего панкреатита, активируется именно ионами кальция. В результате активации и аутоагрессии протеаз внутри клетки происходит повреждение цитоскелета, ядра клетки и разрушение митохондрий. Тем самым запускается механизм апоптоза клеток. Кроме того, при запуске апоптоза панкреатоцит выбрасывает в кровь активации тромбоцитов, являющихся провоспалительным медиатором.

При воспалении образуется большое количество кислородосодержащих радикалов, которые не нейтрализуются антиоксидантной системой. При увеличении концентрации недоокисленных продуктов обмена, таких как: супероксидный анион, перекись водорода и гидроксильные радикалы, на фоне снижения собственного антиоксидантного потенциала клеток развивается оксидантный стресс. Развитие оксидантного стресса вызывает активацию глутатионового окислительно-восстановительного цикла, приводит к снижению уровня АТФ и НАД, вызывает повреждение генетического аппарата и окисление мембранных липидов, что в свою очередь приводит к повышению проницаемости мембраны и гибели клеток [9].

Оценка функционального состояния эндотелия центральных и периферических артерий позволяет выявить доклинические стадии многих заболеваний, в том числе и в сроки, когда видимые структурные нарушения тяжело диагностировать. Дисфункция эндотелия является широким понятием, которое включает в себя дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией микрососудов. Нарушение микроциркуляции играет важную роль в патогенезе ОП, выраженность микроциркуляторных нарушений, по мнению ряда авторов, напрямую коррелирует с летальностью [10]. Интерстициальный отек поджелудочной железы, возникающий даже при ОП легкой тяжести, ухудшает перфузию органа, приводя к гипоксии, которая вызывает образование микротромбов, что еще более ухудшает перфузию. Патогенез заболевания во многом объясняет интерес к маркерам эндотелиальной дисфункции при остром панкреатите. Большинство циркулирующих в крови биохимических маркеров являются косвенными показателями активации эндотелия и недостаточно объективно отражают выраженность и характер повреждения эндотелиальных клеток. В повседневной клинической практике, как правило, не происходит оценки состояния микроциркуляторного русла и функций эндотелия сосудов. Однако оценка состояния эндотелиальной и нейрогенной вазорегуляции у пациентов с некротизирующим панкреатитом является перспективным направлением для прогнозирования и раннего выявления тяжелых осложнений. При тяжелом ОП в процесс вовлекаются все органы и системы организма, учитывая тесную анатомическую и функциональную связь - наиболее часто поражается печень. Вопрос о вторичности поражения печени при заболеваниях панкреато-билиарной зоны является дискуссионным. По мнению ряда ученых, заболевания печени, как правило, предшествуют и способствуют возникновению острого воспаления ПЖ,

а характер повреждения клеток печени при этом преимущественно обусловлен вирусной агрессией, алкоголем и инфекционными заболеваниями. Другие исследователи указывают на вторичный характер изменений печени – реактивный гепатит, который возникает вследствие воздействия токсических метаболитов, биологически активных веществ, бактерий и их токсинов, попадающих при ОП в печень гематогенным, а также лимфогенным путем [11]. По разным данным, печеночная недостаточность развивается у 48-65,1% пациентов с тяжелым ОП. Оценка функционального состояния печени, как правило, основана на биохимических маркерах и анализе коагулограммы [12]. Существуют методики оценки печеночной недостаточности по снижению кровотока в воротной вене. При этом следует отметить, что декомпенсация печени как венозного коллектора возникает раньше, чем происходит значимое нарушение других функций, таких как детоксикационная или, например, белково-синтетическая [7]. Наиболее часто для оценки кровотока используется ультразвуковая доплерография, при этом оценивают линейную и объемную скорость кровотока в печеночных сосудах, а также их диаметр. Еще одним методом оценки кровотока печени является тетраполярная реогепаатография, этот метод позволяет судить об эластичности, тонусе и периферическом сопротивлении сосудистой стенки [2]. Нарушения печеночного кровотока при ОП вызваны пресинуоидальным блоком в сочетании с неизменной или даже увеличенной скоростью кровотока в печеночной артерии. Существует единичное количество работ, посвященных анализу спланхического кровотока печени в условиях ОП, и все они носят преимущественно экспериментальный характер. Возникновение микроциркуляторных нарушений в печени напрямую связано с её морфологическими изменениями. При ОП легкой степени тяжести отмечали полнокровие синусоидов, агрегацию тромбоцитов в венулах печени, лейкоцитарную инфильтрацию тканей печени. Застой желчи в капиллярах, признаки восходящего холангита и дистрофию гепатоцитов при ОП отмечают даже при отсутствии исходной билиарной патологии. Некротизирующий панкреатит приводит к прогрессирующей жировой дистрофии гепатоцитов и сопровождается воспалением. В тяжелых случаях происходит тромбоз мелких ветвей воротной вены. Некротизирующий панкреатит у экспериментальных животных приводит к активации фибринолитических процессов в портальной системе. Количественный анализ состояния микроциркуляции в паренхиме печени представлен преимущественно в условиях экспериментальной ишемии поджелудочной железы [13]. Экспериментальные данные также демонстрируют значимую роль нарушения свертывающей системы крови и состояния эндотелия сосудов при повреждении печени, обусловленном тяжелым острым панкреатитом [14]. Дальнейшее исследование нарушений функционального состояния эндотелия позволит более полно оценить роль сосудистых реакций в поражении печени при некротизирующем

панкреатите.

Экспериментально доказана роль эндотелиальной дисфункции в развитии острого повреждения легких при тяжелом остром панкреатите [15; 16].

У 74,4 пациентов с тяжелым ОП выявляются признаки поражения почек и развитие почечной недостаточности. Основной причиной нарушения функций почек является повреждение клубочков и канальцевого аппарата почек вследствие интоксикации. Интоксикация при ОП обусловлена в первую очередь выбросом биологически активных веществ вследствие некроза ПЖ, токсинами, поступающими из кишечника при его парезе и присоединением вторичной инфекции [6]. Токсические вещества воздействуют на почечные капилляры, вызывая дегенеративные изменения эпителия извитых канальцев. Нарушение кровотока приводит к водно-электролитным нарушениям и ухудшает течение патологического процесса [2]. При этом снижается выведение натрия и увеличивается количество жидкости, что усиливает отек тканей. Некротизирующее поражение ПЖ приводит к специфическим повреждениям проксимальной части канальца нефрона, при этом снижается реабсорбция и развивается так называемый тубулярно-интерстициальный нефрит [1]. Поражение почек оказывает значимое влияние на течение острого панкреатита и напрямую коррелирует с летальностью при данном заболевании [17]. Поражение паренхимы почек приводит к нарушению фильтрации, ионного состава и физико-химических свойств мочи, в частности электропроводности. Существуют единичные сообщения о влиянии ОП на электропроводность мочи, которая отражает выраженность электролитных нарушений [18]. В ходе экспериментальных и клинических исследований доказана перспектива использования антитромбина III, как вещества, способного уменьшить повреждение почек при тяжелом остром панкреатите, при этом механизмом его действия является снижение концентрации фактора некроза опухоли α (TNF α), стимуляция выделения молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и моноцит хемотоксического белка 1 типа (MCP 1). Тем самым антитромбин III уменьшает проявления дисфункции эндотелия при тяжелом остром панкреатите [19].

Такие проявления дисфункции эндотелия, как тромбоз микрососудов и снижение перфузии тканей и органов, приводят к такому тяжелому осложнению ОП, как полиорганная недостаточность [5]. Именно развитие и характер полиорганной недостаточности выступает одним из главных критериев оценки тяжести ОП согласно Атлантской классификации ОП. Согласно данной классификации легкий ОП характеризуется отсутствием признаков недостаточности органов и систем и отсутствием местных осложнений [3]. При проведении КТ-ангиографии у этих больных выявляется интерстициальный отек ткани ПЖ, который в редких случаях сопровождается инфильтрацией парапанкреатической клетчатки. Основными причинами являются алиментарный фактор, употребление алкоголя и осложнения

желчнокаменной болезни. Лечение легкого ОП не представляет технических трудностей и характеризуется низким уровнем летальности, около 1-3%. При ОП средней тяжести у пациентов развивается транзиторная органная недостаточность длительностью менее 48 часов или местные осложнения заболевания, такие как некроз паренхимы ПЖ или забрюшинной клетчатки, формирование острых жидкостных скоплений, тромбоз селезеночной вены. Тяжелый ОП сопровождается органной недостаточностью длительностью более 48 часов и местными осложнениями. При органной недостаточности, сохраняющейся у пациента более 48 часов, риск летального исхода прогрессивно увеличивается. Выявление органной недостаточности является актуальной задачей в диагностике ОП, для её решения разработано несколько балльных систем прогноза и оценки. Однако диагностическая ценность большинства систем балльной оценки риска органной недостаточности при ОП является средней, и их практическое применение вызывает трудности [4]. Первой многофакторной шкалой, использованной для оценки полиорганной недостаточности у пациентов с ОП, была система Ranson-I, которая включала в себя 11 критериев. Первые 5 из них оценивали сразу при поступлении, а остальные – через 48 часов. По данным различных авторов, чувствительность данной системы в оценке тяжести ОП составляла от 40 до 90% [20]. Изначально данная система была создана на основе анализа факторов риска у пациентов с алкогольным ОП и соответственно имела более низкую диагностическую ценность у пациентов с билиарным панкреатитом. Это было учтено при создании модифицированной шкалы Ranson-II. В 1974 году Imrie разработал прогностическую шкалу Glasgow для оценки тяжести ОП. После модификации этой шкалы в 1981 году она включает в себя 9 параметров, 8 из которых совпадают с параметрами Ranson-II. ОП считается тяжелым при выявлении трех и более признаков по шкале Glasgow. Эти шкалы доказали свою клиническую эффективность, однако для расчета необходимо проводить динамическое наблюдение в течение 48 часов, что не всегда удобно в клинической практике. По мнению ряда исследователей, шкала Glasgow превосходит Ranson-II по диагностической ценности, её чувствительность колеблется от 56 до 85%. Учитывая, что первые 12-24 часа от момента поступления играют ключевую роль в выборе тактики лечения и именно в этот период высок риск развития органной недостаточности, необходим поиск более ранних способов выявления тяжелого ОП. В 1982 году В.С. Савельевым разработаны критерии прогнозирования течения ОП, которые также были пересмотрены в 1998 году. Эта шкала позволяет выявить пациентов с благоприятным течением ОП и пациентов с высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода [21]. В 1994 году коллектив НИИ им. И.И. Джанелидзе предложил прогностическую схему определения тяжести ОП, включающую 30 клинических, лабораторных и инструментальных параметров.

Эта схема и позволяет выявить «потенциально лёгкий» или «потенциально тяжёлый» ОП. При этом выявление «потенциально тяжелого» ОП предполагает возможность «обрыва» ОП при соблюдении правильной лечебной тактики. Недостатком этой шкалы, по мнению ряда авторов, считается невозможность дифференцировать легкий и среднетяжелый ОП [22]. Еще одна диагностическая шкала, включающая 18 клинико-лабораторных параметров и 3 рентгенологических признака, была предложена А.Л. Костюченко и В.И. Филиным [23]. При наличии 8 и более признаков состояние пациента оценивалось как тяжелое, и происходила его госпитализация в отделение интенсивной терапии вследствие высокого риска развития полиорганной недостаточности и неблагоприятного исхода. В 2004 году Ю.Г. Божненко создал комплексную шкалу оценки тяжести ОП на основании данных клинических лабораторных и инструментальных обследований [24].

При оценке тяжести ОП и риска развития органной недостаточности косвенно может использоваться наличие у пациента признаков SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) [25]. Для оценки полиорганной недостаточности у пациентов, проходящих лечение в отделении интенсивной терапии, традиционно используют шкалы APACHE II, Marshall и SOFA. Это сложные многокомпонентные шкалы, применение которых является трудоёмким и затратным процессом [26]. Одной из наиболее перспективных шкал для оценки органной недостаточности у пациентов является APACHE III [27]. Также для оценки тяжести состояния пациентов может использоваться шкала SAPS (Simplified Acute Physiology Score). Эта шкала является неспецифической и позволяет прогнозировать течение любого воспалительного заболевания, базируясь на оценке тяжести интоксикации, которая играет важную роль при развитии органной дисфункции.

Основным требованием к системам прогнозирования и оценки рисков является возможность скорейшего их применения для определения индивидуальной хирургической тактики при ОП. Шкала BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) включает в себя 5 основных параметров: азот мочевины крови более 25 мг/дл, нарушение психического статуса, наличие признаков SIRS, возраст старше 60 лет и наличие плеврального выпота [28]. Если количество баллов более 2, то риск развития органной недостаточности увеличивается в 7 раз, а риск летального исхода в 10 раз [29]. Система HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) предполагает, что у пациента с нормальным гематокритом и креатинином крови, без защитного напряжения мышц передней брюшной стенки риск развития некротизирующего панкреатита минимален, по данным авторов, положительная прогностическая ценность составляет 98% [30].

Исследование дисфункции эндотелия при ОП является перспективным направлением для изучения. Повреждение эндотелия сосудов при некротизирующем повреждении

поджелудочной железы обуславливает процессы микротромбообразования и нарушения микроциркуляции во всех органах и системах человека. Важную роль микроциркуляторные нарушения играют в поражении печени и почек при некротизирующем остром панкреатите, а также при развитии полиорганной недостаточности. Оценка функции эндотелия и состояния микроциркуляторного русла может играть важную роль в прогнозировании и раннем выявлении тяжелых осложнений ОП.

Выводы. Риск развития ранней органной недостаточности в I фазе тяжелого острого панкреатита обусловлен проявлениями эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе патогенеза поражения почек и печени. Кроме того, развитие эндотелиальной дисфункции приводит к микротромбообразованию, нарушению микроциркуляции и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

Список литературы

1. Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и её коррекция / С.В. Авакимян [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2013. – № 7. – С. 38-40.
2. Новые возможности прогнозирования осложнений острого панкреатита и оценки эффективности лечения / В.А. Черкасов [и др.] // Перм. мед. журнал. – 2013. – № 2. – С. 10-15.
3. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / N.I. Shapiro [et. al.] // Crit. Care. – 2010. - V. 14, № 5. - P. 182.
4. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis / T. Yasuda [et al.] // J. Gastroenterol. – 2009. - V. 44, № 10. - P. 1071–1079.
5. Винник Ю.С., Булыгин Г.В., Дунаевская С.С. Эффективность применения глутоксима в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Сибирское медицинское обозрение. - 2002. - № 2 (22). - С. 29-32.
6. Impaired endothelium-dependent vasodilatation is a novel predictor of mortality in intensive care / M.J. Duffy [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. - V. 39, № 4. - P. 629-635.
7. Effect of serum from patients with severe acute pancreatitis on vascular endothelial permeability / Y.J. Zheng [et al.] // Pancreas. – 2013. - V. 42, № 4. - P. 633-639.
8. Чорномидз А.В. Коррекция гемодинамических нарушений как ключевой этап лечения острого панкреатита // Хирург. – 2014. – № 3. – С. 68-74.
9. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J.A. Greenberg [et al.] // Can. J. Surg. – 2016. - № 59 (2). - P. 128-40.

10. Filep J.G. Endocan or endothelial cell-specific molecule-1: a novel prognostic marker of sepsis? // *Crit. Care Med.* – 2006. - V. 34, № 2. - P. 574–575.
11. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью / И.В. Александрова [и др.] // *Хирургия.* – 2013. – № 9. – С. 29-33.
12. Portal hypertensive biliopathy developing after acute severe pancreatitis / S.S. Rana [et al.] // *Endosc. Ultrasound.* - 2013. - V. 2, № 4. - P. 228-229.
13. Плеханов А.Н., Решетников Д.И., Монголов Х.П. Особенности влияния комплексной терапии печеночной недостаточности на показатели портальной гемодинамики у больных острым панкреатитом // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2009. – № 3. – С. 102-104.
14. Investigation for role of tissue factor and blood coagulation system in severe acute pancreatitis and associated liver injury / Z.B. Ou // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – V. 85. – P. 380-388. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.039.
15. Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury / X. Han // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – V. 11 (3). – P. 788-796. DOI:10.3892/etm.2016.2988.
16. MicroRNA-339-3p alleviates inflammation and edema and suppresses pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in mice with severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by regulating Anxa3 via the Akt/mTOR signaling pathway / X.M. Wu [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2018. – V. 119 (8). – P. 6704-6714. DOI: 10.1002/jcb.26859.
17. The Value of Modified Renal Rim Grade in Predicting Acute Kidney Injury Following Severe Acute Pancreatitis / Y. Wang // *J. Comput. Assist. Tomogr.* - 2018. – May 21. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000749.
18. Паскарь С.В. Полиорганная дисфункция и ее влияние на исход лечения больных с тяжелым острым панкреатитом // *Вестник рос. воен.-мед. академии.* – 2010. – № 4. – С. 79-81.
19. Antithrombin III Attenuates AKI Following Acute Severe Pancreatitis / Y. Kong // *Shock.* – 2018. – V. 49 (5). – P. 572-579. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000946.
20. Bollen T.L. Imaging of acute pancreatitis: update of the revised Atlanta classification // *Radiol. Clin. North. Am.* - 2012. - V. 50, № 3. - P. 429-445.
21. Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. - V. 62, № 1. - P. 102–111.
22. Bollen T.L. Imaging of acute pancreatitis: update of the revised Atlanta classification // *Radiol. Clin. North. Am.* - 2012. - V. 50, № 3. - P. 429-445.
23. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Предикторы неблагоприятного исхода острого панкреатита с преимущественным поражением головки и перешейка

поджелудочной железы // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2013. – Т. VI, № 2. – С. 208-212.

24. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T.L. Bollen [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. - V. 107, № 4. - P. 612–619.

25. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management / A.P. Shah [et al.] // J. Inflamm Res. – 2018. - Vol. 11. – P. 77-85.

26. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В.С. Савельев [и др.] // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 293–298.

27. Сравнительный анализ информативности различных диагностических систем в ферментативной стадии острого деструктивного панкреатита / С.Ф. Багненко [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2006. – № 9. – С. 18–19.

28. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease / P.G. Lankisch [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. - V. 7, № 6. - P. 702-705.

29. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B.U. Wu [et al.] // Gut. – 2008. - V. 57, № 12. - P. 1698–1703.

30. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G.I. Papachristou [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. - V. 105, № 2. - P. 435-441.