ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Б. Р. Абдуллажанов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: панкреатит, осложнения, профилактика осложнений.

Таянч сўзлар: панкреатит, асоратлари, асоратларини олдини олиш.

Key words: pancreatitis, complications, prevention of complications.

Автор анализирует литературный обзор состояния этиопатогенетических аспектов острого панкреатита и его осложнений. Автор делает заключение, что быстрое формирование деструктивных изменений ПЖЖ вызывает необходимость экстренного интенсивного лечения с первых часов госпитализации. Это позволяет предотвратить переход отечной формы панкреатита в панкреонекроз, а при деструктивной форме – избежать гнойных некротических осложнений.

ЎТКИР ПАНКРЕАТИТ ВА УНИНГ АСОРАТЛАРИНИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

Б. Р. Абдуллажанов

«Академик В. Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Муаллиф ўткир панкреатит ва унинг асоратларини этиопатогенетик аспекти бўйича адабиётлар таҳлилини келтиришган. Муаллиф хулосасига кўра, ошқозон ости безидаги деструктив ўзгаришларни тез ривожланиши сабабли госпитализацияни дастлабки соатлариданоқ тезкор интенсив даволашни талаб қилади. Бу, ўз навбатида панкреатитни шишли кўринишидан панкреонекрозга ўтишини олдини олади, деструктив турида эса – йирингли некротик ўзгаришларни олдини олади.

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF ACUTE PANCREATITIS AND ITS COMPLICATIONS

B. R. Abdullajanov

Republican Specialized Scientific and Practice Medical Center of Surgery named of academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

The author analyzes the literature review of the state of etiopathogenetic aspects of acute pancreatitis and its complications. The author concludes that the rapid formation of destructive changes in the pancreas necessitates emergency intensive treatment from the first hours of hospitalization. This allows you to prevent the transition of the edematous form of pancreatitis to pancreatic necrosis, and with a destructive form – to avoid purulent necrotic complications.

Как известно, выбор критериев для прогноза тяжести течения и исхода ОП ассоциируется с особенностями его патогенеза. Однако, несмотря на полувековую историю изучения патогенеза ОП, нет единого мнения о механизмах развития последнего.

Среди этиологических форм ОП различают: острый алкогольно-алиментарный (55%), острый билиарный (35%), острый травматический (2-4%) и другие этиологические формы (6-8%). Другие причинные факторы включают в себя эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), хирургию различной абдоминальной патологии, применение лекарственных препаратов, ВИЧ-инфекцию, гиперлипидемию и аномалии желчевыводящих путей.

Основное значение в патогенезе билиарного ОП придается теории «общего канала» и «желчного рефлюкса», в основу которых положены особенности анатомических взаимоотношений между общим желчным протоком и протоком ПЖЖ. При закупорке конкрементом дистального отдела общего желчного протока или при воспалительном процессе в желчных путях давление в них повышается, и желчь забрасывается в проток ПЖЖ [5, 7, 21]. В большинстве проспективных исследований показано, что 35-65% эпизодов ОП ассоциируются с задержкой или импрессией желчи в ампулярной области фатерова соска ДПК.

При этом происходит обструкция общего желчного или главного панкреатического протока желчным камнем, что вызывает рефлюкс желчи в проток ПЖЖ. Несмотря на то, что нет никаких сомнений в том, что препятствие, вызываемое конкрементами и, по крайней мере, временная непроходимость желчных протоков являются начальным этапом острого билиарного панкреатита, мало доказательств того, что в этом участвует желчный рефлюкс.

Нарушения секреции ферментов в ацинарных клетках ПЖЖ в сочетании с внутриклеточной активацией зимогена считаются важными ранними явлениями при ОП. Повреждение параклеточного барьера позволяет высвободить панкреатические ферменты в параклеточное пространство. Провоспалительные факторы и медиаторы воспаления дополнительно усугубляют повреждение ацинарных клеток. Исследования показали, что многие из этих ранних проявлений могут быть вызваны увеличением внутриклеточного кальция [18, 28].

Алкоголь является второй наиболее распространенной этиологией и может преобладать в определенных группах населения, что чаще всего наблюдается у мужчин, пьющих более 80 г алкоголя в день, но в отличие от алкогольного заболевания печени нет явного дозозависимого увеличения риска, и, вероятно, важны другие генетические и экологические кофакторы [17, 27]. В относительно ранних исследованиях было показано, что алкоголь повышает чувствительность ацинарных клеток к гиперстимуляции холецистокинина и влияет на гомеостаз кальция в ацинарных клетках, что приводит к усилению активации внутриклеточной протеазы.

Врожденные аномалии или аномалии развития желчевыводящих путей могут иногда сопровождаться асептическим воспалением ПЖЖ (киста холедоха, дуоденальное удвоение, аномальное панкреатикобилиарное соединение). При этом наблюдается вторичный фиброз панкреатического протока, который может приводить к рецидивам заболевания.

Опухоли ампулы фатерова соска ДПК или самой ПЖЖ могут приводить к обструкции желчных протоков и ОП, что следует учитывать у пациентов старшего возраста, у которых не выявлено других причин, особенно если в прошлом имелась потеря веса. Расширенный дистальный проток ПЖЖ может быть единственным признаком лежащего в основе злокачественного новообразования на КТ и должен подтолкнуть к дальнейшим исследованиям.

Вирусная инфекция, особенно эпидемический паротит, вирус Коксаки В и вирусный гепатит, может вызвать ОП. При этом, одной из клинических особенностей, которая может оказаться полезной, является продромальная диарея, которая редка при всех других типах ОП.

Сообщается, что такие метаболические нарушения, как гиперпаратиреоз и гиперлипидопротеинемия могут быть связаны с развитием ОП. При этом ОП при гиперпаратиреозе встречается крайне редко (0,1%). Гиперлипидопротеинемия (типы I и V) в качестве фонового состояния у пациентов с ОП можно заподозрить при стойкой гиперлипидемии, наблюдаемой вовремя и после острого приступа.

Семейные генетические аномалии катионного трипсиногена (N29I, R17H) и гена кистозного фиброза (CTFR) могут быть связаны с рецидивирующим панкреатитом, однако для данных пациентов не характерны серьезные острые воспалительные изменения.

Гиперамилаземия может возникать после тупой травмы живота, как правило, из-за раздавливания тела ПЖЖ. Исследование степени повреждения ПЖЖ и связанных с ним висцеральных заболеваний проводится при помощи контрастной компьютерной томографии.

Гиперамилаземия может следовать за хирургическими или эндоскопическими процедурами на ПЖЖ и обычно является самоограничивающейся [9]. Риск возрастает после терапевтической ЭРХПГ, особенно при выполнении сфинктеротомии. Если у пациента имеются значительные симптомы или клинические признаки, следует рассмотреть возможность ятрогенной перфорации ДПК и, при необходимости, исключить КТ-исследованием [1, 4].

ОП, вызванный токсическим действием лекарственных препаратов, может возникать после приема ряда лекарственных препаратов; наиболее часто это вальпроевая кислота, аза-

тиоприн, l-аспарагиназа и кортикостероиды. Однако, в случаях, когда не исключается ЖКБ, неразумно приписывать развитие ОП конкретному лекарству. Повторное воздействие того же препарата, вновь вызывающего ОП, является самым сильным доказательством прямой связи.

Аутоиммунный панкреатит – один из вариантов ОП, связанный с аутоиммунным воспалением ПЖЖ, характеризующийся выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, прогрессирующим фиброзом и функциональной недостаточностью. Является редким заболеванием, связанным с повышенным содержанием гамма-глобулинов в крови, особенно IgG₄ [31]. Заболевание проявляется как боль в животе, связанная с гомогенным увеличением железы с четко выраженными краями на КТ, повышенным отношением IgG₄/IgG и перидуктальным лимфоплазмочитарным инфильтратом при биопсии. Это также может быть связано с аномалиями внепеченочного желчного протока, напоминающими склероз, холангит, и положительный ответ на терапию стероидами является диагностическим критерием. При этом существуют ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями (узловой полиартериит, системная красная волчанка, васкулит) и воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), и многие из них в настоящее время считаются частью аутоиммунного спектра [11, 31].

Дисфункция сфинктера панкреатического протока 1-го типа (билиарный тип) может быть связана с гиперамилаземией и нарушениями манометрических показателей сфинктера Одди, как части глобального спектра дисмобильности кишечника. Разрешение спазма сфинктера может лишь частично разрешить симптомы заболевания. Традиционное лечение включает в себя эндоскопическую сфинктеротомию, но риск развития панкреатита после ЭРХПГ у этих пациентов высок (30%) [32].

Самым опасным и зачастую фатальным осложнением при ТОП в ее «поздней» стадии является инфицирование некротизированной ПЖЖ, которое развивается у 30%-40% больных с панкреонекрозом в течение 2-3 недель после формирования некроза ПЖЖ [20].

Инфекция, как полагают, вызвана транслокацией кишечной флоры из тонкой и толстой кишок, что подтверждается частым присутствием в инфицированном материале кишечной палочки. Антибиотикопрофилактика изменяет микробиологию в пользу грамположительной и грибковой флоры [6].

Наибольшего единства во взглядах отмечено при трактовании механизмов развития ССВО и СПОН. Схематически это выглядит так: 1. Трипсин – активация кинин-калликреиновой системы – усиление проницаемости сосудистой стенки – ферментативный перитонит – геморрагическое пропитывание железы – геморрагический выпот, эндотоксемия – SIRS и СПОН; 2. Трипсин – активация лейкоцитов, моноцитов – продукция провоспалительных цитокинов – проникновение их в ткань ПЖЖ – нарушение эндотелия – тромбофилия – локальный тромбоз сосудов – инфаркт – асептический некроз ткани ПЖЖ – некроз паранепанкреатической клетчатки – инфицирование – инфицированный панкреонекроз.

ССВО может предшествовать СПОН, который в свою очередь, может не коррелировать с возникновением некроза ПЖЖ, при этом развивается молниеносная форма ОП.

Сообщается, что около одной трети всех случаев смерти от ОП происходят до поступления в стационар, и в большинстве случаев связано с острой дыхательной недостаточностью и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который, в свою очередь, также является причиной до 60% всех случаев смерти у пациентов с ТОП в течение первой недели нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8, 12]. ОРДС является следствием выраженной системной воспалительной реакции с повышением проницаемости эндотелиального и эпителиального барьера, и как следствие просачиванием богатого белком экссудата в альвеолярное пространство и интерстициальные ткани, таким образом, ставя под угрозу оксигенацию и газообмен.

В целом, ОРДС представляет собой наиболее распространенную и раннюю органную

дисфункцию при развитии СПОН, при которой уровень смертности напрямую будет связан с количеством вовлеченных органов [6]. Данный вид непрямого повреждения легочной ткани, являясь доминирующим при СПОН, также имеет место при ТОП, при котором повреждение легких, как было выше сказано, имеет высокий процент смертности.

Острая печеночно-почечная недостаточность является причиной смерти пациентов с некротизирующим ОП в первые 7 суток заболевания в 21-30% случаев [18].

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) приводит к летальному исходу в 60-70% наблюдений [28].

При ОП возникают тяжелые повреждения сердечно-сосудистой системы в виде генерализованной вазодилатации, увеличения проницаемости капилляров, угнетения сократительной способности миокарда в связи с образованием в ПЖЖ кардиодепрессивного фактора [23, 26].

Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) при ОП обусловлен несколькими причинами. Во-первых, идет секвестрация жидкости в анатомические полости и ее накопление в травмированных тканях. В течение первых 2-4 ч после начала заболевания секвестрация жидкости в отечных тканях достигает 2 л. При УЗИ свободная жидкость в брюшной полости выявляется у 53,5% пациентов с панкреонекрозом, у 24% пациентов определяется жидкость в плевральных полостях, инфильтрация и неоднородность парапанкреатической клетчатки – у 28% пациентов. В течение первых трех дней пациенты могут накапливать до 6-12 л жидкости и 600-1200 ммоль натрия [3, 13, 16, 22].

Развитие ОП у большинства больных сопровождается многократной рвотой, при которой общий объем потери жидкости, в особенности на догоспитальном этапе, оценить сложно или невозможно [19, 33].

Некротизирующий ОП у 46,8% пациентов сопровождается подъемом внутрибрюшного давления (ВБД), причиной которого является снижение растяжимости брюшной стенки. Тяжесть состояния пациентов более 9 баллов по шкале «Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II» (APACHE-II) коррелирует с уровнем внутрибрюшной гипертензии более $17,6 \pm 2,4$ см вод. ст. Острое увеличение ВБД на 30-40% приводит к снижению ударного индекса сердца на 10-25%, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 4-9% и росту индекса общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) на 13-14% вне зависимости от клинико-морфологической формы панкреонекроза.

Тяжесть состояния больных уже с первых часов определяется симптомами панкреатогенной интоксикации, панкреатогенного шока, степенью волевых нарушений и органной недостаточности, что непосредственно связано с формой ОП, характером и масштабом поражения [13, 14, 15].

Еще более важно то обстоятельство, что нет прямой корреляции между локализацией и распространением панкреонекроза с одной стороны и, его клиническим течением и исходом, с другой. Макроскопическая картина панкреонекроза при осмотре передней поверхности поджелудочной железы также неустойчива и не отражает местных изменений самой паренхимы. Часто благоприятное течение и исход заболевания не соответствуют нашему ложному впечатлению о «тотальном» панкреонекрозе в виде «черного цвета».

Геморрагический панкреатит чаще сопровождается гнойными осложнениями ввиду большей обширности деструктивного процесса, чаще требующих неотложных операций, и высокой послеоперационной летальностью [2, 25].

Интраоперационные и патологоанатомические исследования показывают, что деструкция и последующий нагноительный процесс не ограничиваются только паренхимой ПЖЖ. Они распространяются на большие или меньшие области околопанкреатической и забрюшинной клетчатки (гнойный парапанкреатит), на брюшину и структуры брюшной полости (гнойный перитонит).

Кроме того, скопление в брюшной полости воспалительного экссудата, богатого панкреатическими ферментами, приводит не только к перитониту, но и к расплавлению тканей

и органов с образованием забрюшинных затеков, эрозий сосудов, некроза желудка и кишечника с образованием свищей. Забрюшинная клетчатка служит благоприятной средой для размножения микрофлоры, что приводит к тяжелым гнойным осложнениям и сепсису. Далее, под воздействием гемодинамических расстройств, энзимной и гнойной интоксикации, развивается еще один грозный компонент – функциональные и органические поражения органов (панкреатогенный поливисцерит) [30, 40].

Указанные изменения вызывают рефлекторный парез кишечника с последующей динамической, а затем и паралитической непроходимостью. Образование воспалительного инфильтрата и экссудата в области ПЖЖ и прилегающих отделов толстой и тонкой кишок может создать механическую непроходимость, что влечет за собой нарушение белково-электролитного обмена и еще более отягощает течение заболевания. Отек и уплотнение головки ПЖЖ могут привести к желтухе в результате сдавления дистального отдела желчного протока. Большая вероятность развития токсического гепатита в этот период. Сочетание и динамика этих клинико-морфологических компонентов определяют исход заболевания [18, 28].

Причинами смерти при СПОН панкреатогенного генеза чаще всего являются печеночная и печеночно-почечная недостаточность. Глубина изменений обусловлена в значительной степени нарушениями микроциркуляции, при этом наблюдается редукция портального кровотока, что является дополнительным фактором, определяющим разрушение гепатоцитов в результате ишемии и гипоксии [29].

Поражение 4 органов и более обнаруживается в 64,8% случаях ТОП, причем геморрагический панкреонекроз сопровождается обширным поливисцеритом в 2 раза чаще (79%), чем жировой панкреонекроз (38,5%). Среди первых клинических проявлений СПОН при ТОП отмечается панкреатогенная энцефалопатия (79,2%), ОДН (59,1%), острая почечная недостаточность (ОПН) в 62,5% случаев [36].

В третьей стадии наряду с заболеваниями (пневмония – 55,6%; ателектаз легкого – 63,6%, печени – 60%, почек – 62,5%, сердца и других органов) формируются гнойные осложнения – абсцедирующая пневмония, гнойный бронхит, гнойный холангит, абсцессы печени, гнойный холецистит, инфаркт и абсцесс головного мозга, а также ряд других.

Отсутствие и недостаточность антибактериальной терапии в стадии формирования зон некроза (первая-вторая стадии заболевания) способствуют развитию гнойных осложнений деструктивного панкреатита [8, 10, 35, 39]. Для планирования лечебных мероприятий при деструктивном панкреатите необходима экстренная объективная оценка обширности его клинико-морфологических компонентов – собственно панкреонекроза и его гнойных осложнений. Необходимо четко знать, что формирование деструктивного панкреатита происходит в очень коротком временном промежутке, в течение 10-24 ч.

Такое быстрое формирование деструктивных изменений ПЖЖ вызывает необходимость экстренного интенсивного лечения с первых часов госпитализации. Это позволяет предотвратить переход отечной формы панкреатита в панкреонекроз, а при деструктивной форме – избежать гнойных некротических осложнений.

Использованная литература:

1. Баженова Ю.В., Шантуров В.А., Бойко Т.Н. и др. Компьютерная томография в диагностике острого панкреатита Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013; 121(6): 159-161.
2. Белик Б.М., Чернов В.Н., Алибеков А.З. Выбор лечебной тактики у больных острым деструктивным панкреатитом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 6: 26–31.
3. Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Фетисов Н.И. и др. Диагностические возможности компьютерной томографии и ультразвукового исследования при панкреонекрозе (обзор литературы). Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014; 7(4): 431-437.
4. Гостищев В.К., Афанасьев А.Н., Селиванова О.Е. и др. Варианты хирургического лечения острого деструктивного панкреатита. Вестник СурГУ. Медицина. 2012; 3(13):72-83.
5. Ибадов Р.А., Баженов Л.Г., Арифжанов А.Ш., Шаниева З.А., Стрижков Н.А. Рациональная антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика респираторных осложнений при остром деструктивном панкреатите. 2013. Вестник

- экстренной медицины. 2013; 3: 82-83.
6. Ибрагимов С.Х., Шаниева З.А., Ибадов Р.А. Прогностические факторы рациональной антибиотикотерапии при гнойных осложнениях панкреонекроза. Материалы 14-й республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы urgentной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны». Ташкент, 12 декабря 2017 г. Вестник экстренной медицины. 2017; 10(4): 14.
 7. Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В. и др. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; 16(4): 71-76.
 8. Назыров Ф.Г. Острый панкреатит. *Вестник экстренной медицины*. 2010. 4: 8-14.
 9. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Струсский Л.П., Сайдазимов Е.М., Хакимов Ю.У. Эндоскопическое стентирование панкреатического протока при посттравматическом панкреато-плевральном свище. Материалы 14-й республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы urgentной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны». Ташкент, 12 декабря 2017 г. Вестник экстренной медицины. 2017; 10(4): 23.
 10. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Ибрагимов С.Х. Стандартизация интенсивной терапии при тяжелом деструктивном панкреатите. Материалы 14-й республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы urgentной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны». Ташкент, 12 декабря 2017 г. Вестник экстренной медицины. 2017; 10(4): 23.
 11. Островский В.К., Родионов П.Н., Макаров С.В. Некоторые критерии в оценке тяжести течения и прогноза при разных формах острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 3: 56-59.
 12. Хаджибаев А.М., Ризаев К.С., Юлдашев Ф.С., Сабиров Д.С. Опыт применения прокальцитонинового теста в диагностике септических осложнений острого деструктивного панкреатита. *Вестник экстренной медицины*. 2011; 1: 20-23.
 13. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28;20(48):18092-103.
 14. Aboelsoud MM, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi MO. Fluid choice matters in critically-ill patients with acute pancreatitis: Lactated ringer's vs. Isotonic saline. *Rhode Island Medicine*. 2016; 99(10):39-42
 15. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18092-18103.
 16. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, Jani N, Lane C, Mwendela D et al. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(5):797-803;
 17. Bertilsson S, Hakansson A, Kalaitzakis E. Acute Pancreatitis: Impact of Alcohol Consumption and Seasonal Factors. *Alcohol Alcohol*. 2017 May 1;52(3):383-389.
 18. Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3:60-70.
 19. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterology Journal*. 2018 Feb;6(1):63-72.
 20. Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2011;17: 366-371.
 21. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Mar 15;2018:6218798.
 22. Haydock M, Mittal A, Wilms H, Phillips A, Petrov M, Windsor J. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg*. 2013;257(2):182-188.
 23. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*. 2017;50(18):1275-1280.
 24. Jin HZ, Yang XJ, Zhao KL, Mei FC, Zhou Y, You YD, Wang WX. Apocynin alleviates lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B signaling in acute pancreatitis. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105821;
 25. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(2):155-159.
 26. Surlin V, Saftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16544-49.
 27. Szabo FK, Fei L, Cruz LA, Abu-El-Haija M. Early enteral nutrition and aggressive fluid resuscitation are associated with improved clinical outcomes in acute pancreatitis. *Journal of Pediatrics*. 2015; 167(2):397-402;
 28. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 28;15(24):2945-59.
 29. Vivian E, Cler L, Conwell D, Coté GA, et al. Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1322-1342.
 30. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. "qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis". *Critical Care*. 2016; 20(1):210. doi:10.1186/s13054-016-1389.
 31. Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011; 40(4):547-50;
 32. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(3):261-70. Most recent review of the role of antibiotics in acute pancreatitis.
 33. Wu B, Banks P. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272-1281.
 34. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13879-92.