

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПАТОГЕНЕЗА ОСТРЫХ ПАНКРЕАТИТОВ

О.Р. ТЕШАЕВ, Х.А. ХОЛОВ, Ф.Г. БОБОШАРИПОВ, З.Х. АМОНУЛЛАЕВА,
Х.И. ЭРНАЗАРОВ, Н.Я. БАРАТОВ

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЎТКИР ПАНКРЕАТИТ ПАТОГЕНЕЗИ ВА ДИАГНОСТИКАСИДА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР

О.Р. ТЕШАЕВ, Х.А. ХОЛОВ, Ф.Г. БОБОШАРИПОВ, З.Х. АМОНУЛЛАЕВА,
Х.И. ЭРНАЗАРОВ, Н.Я. БАРАТОВ

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

O.R. TESHAEV, KH. A. KHOLOV, F.G. BOBOSHARIPOV, Z. KH. AMONULLAYEVA,
KH.I. ERNAZAROV, N.YA. BARATOV

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Острый панкреатит (ОП) - одно из самых распространенных и тяжелых хирургических заболеваний [27]. В последнее десятилетие отмечается неуклонное возрастание частоты ОП в структуре хирургических заболеваний органов брюшной полости. В начале 20 века ОП описывали как казуистику, однако в настоящее время по частоте развития заболеваний органов брюшной полости он уступает только острому аппендициту и острому холециститу [11]. Еще 25 лет назад ОП составлял 0,5-1,0% от всех хирургических заболеваний органов брюшной полости. В настоящее время его частота возросла в 10-15 раз и, по данным различных авторов, составляет от 4,7% до 15,6% [1]. Следует отметить, что в развитых странах этот показатель превышает 10%, тогда как в развивающихся странах эта цифра колеблется в пределах 5-8%. Это объясняется двумя причинами: увеличением абсолютного числа больных и улучшением диагностики заболевания [12, 31].

Но неизменными остаются результаты его лечения и летальность, которая составляет 1,5% - 26,5% [4, 5, 8]. При панкреонекрозе этот показатель колеблется от 5,95 до 82% [3]. Также отмечается увеличение частоты более тяжелых форм панкреатита, все чаще наблюдается панкреонекроз, сопровождающийся тяжелыми осложнениями, как в ранней, так и в поздней стадии заболевания. Инфицирование панкреатического некроза наблюдается в 4-9% случаев среди всех больных ОП. В структуре летальности от ОП на долю вторичной инфекции приходится от 40 до 80% [26, 30]. В 97% случаев летальность обусловлена осложненными формами болезни. При этом, патологический процесс в ПЖ может прекратиться, а осложнения принимать доминирующее значение [5]. В этих условиях важную роль играет своевременная диагностика заболевания, которая, в настоящее время, заметно улучшилась, однако проблемы остаются и по сей день. Установление диагноза панкреонекроза до операции представляет значительные трудности. Вместе с тем, это имеет большое значение при выборе рациональной тактики лечения больного. Благодаря совре-

менным методам диагностики, лечения и профилактики, летальность при ОП в последние годы снизилась до 6-21% [4], однако, при гнойных осложнениях и панкреонекрозе эта цифра превышает 35% [9], а среди выживших больных у 73% возникает стойкая утрата трудоспособности, что придает данной проблеме неоспоримую социальную значимость, поскольку пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста 30-50 лет.

Летальность при данной патологии обусловлена в основном развитием тяжелых некротических форм, вызывающих системную воспалительную реакцию организма [7]. Формирование некроза поджелудочной железы происходит в течение 1-2-х суток болезни, и именно в это время терапевтическое воздействие максимально эффективно. При поступлении больного данные лабораторных и инструментальных методов обследования не всегда позволяют однозначно судить о тяжести его состояния и дальнейшем течении заболевания. Бурное развитие инструментальных методов исследования позволили клиницисту «увидеть» поджелудочную железу и оценить степень вовлечения ее в патологический процесс [18, 19, 26]. В то же время диагностика ОП остается сложной задачей. Несмотря на большое количество новых диагностических тестов и методов лечения, практическому врачу в ряде случаев не удается добиться удовлетворительных результатов [27]. Диагностические тесты дают нечеткие, неспецифические данные, в большинстве своем их проведение трудоемко и обременительно для больного и клинициста [33].

На основании анализа сводных данных 74 авторов Кубышкин В.А. (1986) установил, что на этапе доклинической диагностики отмечено 59% ошибок; 31% ошибок наблюдалось при поступлении больных в стационар и 10% - при постановке окончательного диагноза. У 47% пациентов методом диагностики ОП явилось оперативное вмешательство. Нередко (6-50%) правильный диагноз устанавливали только на секционном исследовании. А на догоспитальном этапе диагностические

ошибки составили 75,8%, а в приемном отделении у 65,5% больных диагностировали другие заболевания органов брюшной полости. Диагностика ОП складывается из трех этапов. На первом этапе устанавливают предварительный диагноз ОП. При панкреонекрозе течение заболевания может быть прогрессирующим и требуется применение второго этапа диагностики, на котором устанавливают клинико-морфологическую форму, прогнозируют его течение. Комплекс диагностических приемов на третьем этапе направлен на своевременное выявление инфицированного панкреонекроза [34].

Существующие системы оценки тяжести пациента - APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, J. Ranson и др. - обеспечивают приемлемую точность (около 80%) только через 48 ч от начала заболевания, а до этого времени они малоинформативны [24]. Одним из диагностически значимых лабораторных исследований является определение уровня амилазы крови. При панкреонекрозе отмечается резкое повышение активности амилазы в крови с последующим быстрым значительным снижением в течение первых суток. Кроме того, уровень амилазы может повышаться при эпидемическом паротите, почечной недостаточности, сахарном диабете. Как следствие этого чувствительность и специфичность определения амилазы крови при ОП достигает 71% [24]. Одним из перспективных направлений совершенствования качества диагностики инфицированных форм панкреонекроза и стратификации больных по тяжести состояния в научно-практических исследованиях является определение концентрации прокальцитонина – маркера системной воспалительной реакции и бактериального инфицирования. Меньшее практическое значение имеет определение активности липазы и трипсина. Многочисленные исследования показали [28, 29], что активность липазы в крови больных ОП в первые сутки заболевания лишь умеренно повышается и не достигает статистически достоверных отличий от нормального уровня. Изменения уровня активности липазы выявляются, начиная с третьих суток заболевания. При отечной форме заболевания существенных отличий от нормальных показателей не наблюдается.

Активность трипсина при всех формах панкреатита в течение первых двух недель сохраняется на уровне нормальных показателей. Повышение активности трипсина наступает на 3-9-е сутки от начала заболевания в зависимости от формы панкреатита [33].

Таким образом, показатели активности протеолитических ферментов не имеют существенного значения для диагностики и дифференциального диагноза ОП, особенно в начале заболевания. Одним из высокоэффективных тестов в диагно-

стике ОП является определение тканевых ферментов ПЖ – эластазы и трансаминазы, которые в норме не определяются. Динамическое наблюдение в первые пять дней болезни показало повышение активности эластазы и снижение активности трансаминазы при abortивном течении заболевания и противоположные изменения – при прогрессирующем течении. Однако в практике лечебных учреждений исследование данных ферментов производится редко ввиду сложности и трудоемкости лабораторной методики [2, 4].

Существенное значение при ОП придают нарушениям электролитного состава крови. Наибольшие изменения возникают при панкреонекрозе. Чаще наблюдается плазменная гипокалемия [6, 9], однако может определяться и гиперкалемия. Последняя возникает в тех случаях, когда течение заболевания осложняется шоком или острой почечной недостаточностью. Это свидетельствует об отсутствии определенной закономерности изменений уровня калия при ОП.

Менее существенны колебания уровня натрия. В одних исследованиях о гипонатриемии упоминается лишь тогда, когда речь идет о тяжелых случаях [27, 33], в других исследованиях, напротив, отмечено незначительное повышение уровня натрия в сыворотке. Таким образом, противоречивые работы, посвященные изучению микроэлементов при ОП не позволяют говорить о диагностической ценности определения микроэлементов.

Для подтверждения диагноза ОП, установления стадии и причины заболевания важное значение играют инструментальные методы исследований: рентгеноскопия грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиография, лапароскопия и гастродуоденоскопия [28, 32]. Накопление клинического опыта позволяет отметить сегодня неосценимое значение высокоинформативных томографических методик, однако широко использовать данную методику в клинической практике из-за экономических проблем не удается [8].

Высоко информативна методика лапароскопии и ангиографии в диагностике ОП, однако их применение ограничено в связи с инвазивностью последних, и в настоящее время указанные методы используют в лечебных целях [18].

Среди инструментальных исследований менее эффективными являются обзорные рентгенологические исследования грудной клетки и брюшной полости, гастродуоденоскопия, которые лишь косвенно могут указывать на ОП [8].

В этих условиях наиболее приемлемым диагностическим методом является УЗИ. У ряда больных с ОП отсутствует параллелизм между клиническими проявлениями заболевания и мор-

фологическими находками. Точность УЗИ при распространенном поражении ПЖ достаточно высока – 87-94%, однако при ограниченном поражении органа этот показатель ниже – 59-73% [34]. Кроме того, к сожалению, при любой форме ОП существуют серьезные препятствия для обследования забрюшинного пространства. Прежде всего – это скопление газов при сопровождающем ОП парезе кишечника, а также ряд острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику.

КТ является самым чувствительным методом диагностики, которым позволяет получить информацию о состоянии ПЖ и забрюшинного пространства, выявить некроз паренхимы железы, жидкостные образования, абсцессы и т.д. [16].

Лечение ОП традиционно разделяют на консервативное и хирургическое. При этом время начала консервативных мероприятий, их составляющие, адекватная оценка эффективности влияют на сроки и объем оперативного вмешательства. Тяжесть состояния больного ОП в наибольшей степени определяется выраженностью эндотоксемии, которая в свою очередь зависит от цитокиновой реакции организма [4, 78]. «Цитокиновая буря», возникающая в острой фазе заболевания, приводит к усугублению интоксикации, неадекватная и несвоевременная коррекция которой лежит в основе развития панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности (ПОН) и септических осложнений. В связи с этим в последние десятилетия в практике интенсивной терапии тяжелых форм панкреатита широкое распространение получили различные методы экстракорпоральной детоксикации. Несмотря на это, среди специалистов нет единого мнения относительно сроков применения тех или иных методик в контексте фазового течения ОП, необходимой кратности процедур, их эффективности. На IX Всероссийском съезде хирургов (2000) ОП определен как острое асептическое воспаление ПЖ, в основе которого лежат процессы аутоферментативного некробиоза, некроза и эндогенного инфицирования с вовлечением в процесс окружающего забрюшинного пространства, брюшной полости и органов систем внебрюшной локализации [21]. По материалам симпозиума в Атланте, это острый воспалительный процесс ПЖ, в который могут также вовлекаться перипанкреатические ткани и/или другие органы и системы. Большинство патофизиологов, морфологов, клиницистов придерживаются ферментативной теории развития ОП, ведущее значение в которой отводится ферментной аутоагрессии [27]. Для ОП характерна лейкоцитарная инфильтрация, которая играет активную роль в патофизиологии заболевания. Матричная металлопротеиназа-9 нейтрофилов вызывает раз-

рыв базальной мембраны эндотелия капилляров ПЖ, легких, печени, почек, надпочечников и других органов с последующим выходом компонентов крови в интерстиций [19]. Кроме того, указанный фермент является медиатором миграции нейтрофилов в различные органы и их адгезии. Разрушение эндотелиального барьера приводит к активации тучных клеток и выбросу биогенных аминов, что сопровождается развитием полиорганной дисфункции [5]. Выявлена и защитная роль лейкоцитарной инфильтрации [15]. В ходе исследования внутрипанкреатической миграции, экстравазации лейкоцитов и микроперфузии на различных моделях отека и некротического панкреатита установлено, что первоначальным событием активации нейтрофилов является окклюзия панкреатических капилляров за счет данных клеток, которая предшествует их трансвенулярной экстравазации. Ингибирование внутрипросветной аккумуляции лейкоцитов ведет к развитию массивных капиллярных геморрагий и трансформации легкого панкреатита в летальный геморрагический некроз [32]. Таким образом, внутрипросветная миграция и аккумуляция лейкоцитов представляют собой потенциально жизнеспасающий механизм гемостаза при ОП и зависят от экспрессии определенных генов.

На различных моделях панкреатита у животных выявлено существование определенного типа белков, защищающих ацинарные клетки от гибели путем стабилизации митохондриальных мембран. Развитие и течение острых хирургических заболеваний во многом зависят от состояния систем, поддерживающих гомеостаз. Среди них важная роль при надлежит иммунной системе. Одной из ее главных эффекторных функций с позиций общей физиологии и патологии является воспаление. Исход заболевания во многом зависит от адекватности воспалительной реакции [31]. Некоторые исследователи с целью оценки реакции иммунной системы ввели понятие «норма патологии» [17]. По данным этих авторов, адекватный иммунный ответ характеризуется умеренным лейкоцитозом, увеличением спонтанного НСТ-теста в 2-3 раза, нормальными или умеренно сниженными показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В ряде исследований подчеркнута роль генетического полиморфизма в предрасположенности к тому или иному варианту иммунного ответа и тяжелому клиническому течению ОП. Например, наличие аллели, ответственной за синтез фактора хемотаксиса моноцитов (протеин-1 хемотаксиса моноцитов), связано с риском развития тяжелого панкреатита [13]. Аналогичные данные получены относительно генетических вариантов по ИЛ-8, ФНО- α [19].

Имеющиеся знания о механизмах патогенеза ОП в определенной степени позволяют понять,

почему при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков течение заболевания может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до массивного некроза ПЖ с развитием тяжелой ПОН. В то же время все большее количество данных указывают на роль генетического фактора в развитии тяжелого течения болезни для конкретного больного. С одной стороны, это обуславливает пессимизм в плане возможности влияния на данный фактор, с другой - стимулирует масштабные исследования, направленные на разработку лекарственных средств, блокирующих реакции воспаления на ранних стадиях, в том числе и на уровне ингибирования ядерного фактора транскрипции, синтеза провоспалительных медиаторов [15].

Многообразие этиологических факторов развития острых воспалительных процессов в ПЖ, клинических и морфологических проявлений заболевания стало причиной создания многочисленных классификаций ОП. Основной проблемой является нечеткость определения терминов, особенно при характеристике гнойных форм, степени тяжести, что затрудняет формирование однородных групп при клинических испытаниях методов лечения. Спорные вопросы определения клинкоморфологических вариантов заболевания, его осложнений, тяжести патологического процесса обсуждались на нескольких международных согласительных конференциях. Последняя переработанная международная классификация ОП была принята в Атланте [17]. На IX Всероссийском съезде хирургов (2000) была подчеркнута целесообразность использования этой классификации с некоторыми изменениями [9]. Другие хирургические школы предлагают оригинальные, более сложные классификации ОП [23]. Выделены две основные клинкоморфологические формы болезни: отечный интерстициальный панкреатит и панкреонекроз, а также в отдельной рубрике перечислены осложнения ОП. Легкий ОП определен как панкреатит, связанный с минимальной дисфункцией органа и полным выздоровлением. Тяжелый ОП характеризуется развитием ПОН и/или наличием местных осложнений (некроза, абсцесса или кисты).

Использование данной классификации имеет ряд сложностей. Установление факта наличия некроза панкреатической ткани и его объема у неоперированных больных возможно только при использовании методов лучевой диагностики, предпочтительнее КТ с контрастным усилением или МРТ [46]. Однако в большинстве клиник России, оказывающих экстренную хирургическую помощь, указанные методы не являются доступными, особенно в первые несколько суток заболевания. Неоднозначно толкование минимального объема некроза ПЖ, а также понятий «мелкооча-

говый», «крупноочаговый». Многочисленными исследованиями подтвержден тот факт, что прогнозирование тяжелого течения ОП на момент поступления больного в стационар приводит к достоверному снижению летальности вследствие своевременного проведения комплексной интенсивной терапии [19]. Немедленно начатое адекватное лечение в условиях отделения реанимации достоверно снижает количество осложнений и летальность в указанной группе больных [9]. Однако следует признать, что до настоящего времени не предложено доступных, эффективных и достоверных критериев прогнозирования течения острого тяжелого панкреатита и выбора лечебной тактики [42].

Анализ литературных данных показывает, что к настоящему времени не существует единой точки зрения по целому ряду ключевых аспектов данного заболевания. В практическом русле наибольшие разногласия вызывают диагностика и прогнозирование тяжелых форм острого панкреатита, выбор хирургической тактики. Разработка новых способов оценки тяжести течения острого панкреатита и методов лечения возможна при дальнейшем изучении патогенетических механизмов этой болезни.

Литература:

1. Агапов К.В., Шутов А.А. Лечение деструктивного панкреатита синтетическими аналогами соматостатина. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 50.
2. Балныков С.И., Калашан Э.В., Бабак П.П. Алгоритм комплексного лечения больных с панкреонекрозом при пограничной тяжести состояния. Вестник российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 695-696.
3. Власов А.П. и др. Мембрано дестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция. М: Наука; 2010; 328 с.
4. Галиев Ш.И., Топузов Э.Г., Рубцов М.А. Первичное дренирующее вмешательство без некрсеквестрэктомии при панкреонекрозе. В кн.: Тезисы докладов 16-го Межд. конгресса хирургов-гепатологов. Екатеринбург 2009; с. 64.
5. Колокольцев В.Б., Арестович Р.А. Ранняя эндоскопическая диагностика и лечение острого билиарного панкреатита // В материалы IX Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. Москва, 2006. Ж. Эндоскопическая хирургия. – 2006. - № 2. – С. 59-60.
6. Лысенко М.В., Девятков А.С. и др. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. М: Литтерра; 2010; 192 с.
7. Теплова Н.Н., Машковцев О.В., Андреева С.Д. и др. Морфологические изменения в поджелудоч-

- ной железе при остром деструктивном панкреатите в эксперименте. Вестник российской военно-медицинской академии 2009; 1(25): 896.
8. Фирсова В.Г. и др. Спорные вопросы диагностики и интенсивной терапии тяжелого панкреатита. В кн.: Материалы науч.-практ. конференции с международным участием «Новые технологии в хирургии и интенсивной терапии». Саранск; 2010; с. 250-251.
 9. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008 Feb; 14(5): 675-684.
 10. Banks P.A., Martin L., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400
 11. Dufner A, Pownall S. Caspase recruitment domain protein-6 is a microtubule-interacting protein that positively modulates NF- κ B activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Jan; 103(4): 988-993.
 12. Aube C., Delorme B., Yzet T. et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study // *AJR Am J Roentgenol.* – 2005. - № 1. – P. 55-62.
 13. Moon J.H., Cho Y.D., Cha S.W. et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US // *Am J Gastroenterol.* – 2005. - № 5. – P. 1051-1057.
 14. Makary M.A., Duncan M.D., Harmon J.W. et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis // *J. Ann Surg.* – 2005. - № 1. – P. 119-124.
 15. Schneider L., Hartwig W. et al. Protective effects and anti-inflammatory pathways of exogenous calcitonin gene-related peptide in severe necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2009 Aug 14; 9(5): 662-669.
 16. Vege S.S., Gardner T.B. et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include «moderately severe acute pancreatitis». *Am J Gastroenterol* 2009 Mar; 104(3): 710-715.
 17. Muddana V., Whitcomb D.C. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 Aug; 3(4): 435-444.
 18. Sung K.F., Odinkova I.V., Mareninova O.A. et al. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp Cell Res* 2009 Jul 1; 315(11): 1975-1989.
 19. Kutluana U., Oruc N., Nart D. et al. Leflunomide: is a new oral agent in treatment of acute pancreatitis? *Pancreas* 2010 Mar; 39(2): 237-242.
 20. Xu S., Chen C., Wang W.X. et al. Crucial role of group IIA phospholipase A2 in pancreatitis-associated adrenalinjury in acute necrotizing pancreatitis. *Pathol Res Pract* 2009 Apr; 9: 134-142.
 21. Ryschich E., Kerkadze V., Deduchovas O. et al. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel anti-haemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice. *Gut* 2009 Nov; 58(11): 1508-1516.
 22. Oruc N., Ozutemiz O., Nart D. et al. Inhibition of renin-angiotensin system in experimental acute pancreatitis in rats: a new therapeutic target? *Exp Toxicol Pathol* 2010; Jul; 12; 62(4): 353-360.
 23. Pini M., Sennello J.A., Cabay R.J., Fantuzzi G. Effect of diet-induced obesity on acute pancreatitis induced by administration of interleukin-12 plus interleukin-18 in mice. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Aug; 20: 73-81.
 24. Papachristou G.I., Papachristou D.J., Morinville V.D. et al. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2605-2610.
 25. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K. et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg* 2009 Jul; 13(7): 1328-1336.
 26. Nealon W.H., Bhutani M., Riall T.S. et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2009 May; 208(5): 790-801.
 27. Grigoriu M., Palade R., Lutic C. Periapillary diverticulum-related to bilio-pancreatic disorders. *Chirurgia (Bucur)* 2010 Jan-Feb; 105(1): 37-43.
 28. Kilian M., Gregor J.I., Heukamp I. et al. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determines histologic severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2009 May; 38(4): 436-441.
 29. Sailor Y., Yu X. et al. Influence of nuclear factor kappa B activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Invest Med* 2009 Sep; 2: 319-323.
 30. Sochor M., Richter S., Schmidt A. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with doxycycline reduces pancreatitis-associated lung injury. *Digestion* 2009; 80(2): 65-73.
 31. Hofner P., Balog A., Gyulai Z. et al. Polymorphism in the IL-8 gene, but not in the TLR4 gene, increases the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2006; 6(6): 542-548.
 32. Ni Y., Wu J.S., Fang P.P. et al. Mechanism of liver injury in severe acute pancreatitis rats and role of melatonin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008 Nov; 488(40): 2867-2871.
 33. Yu X., Li Y.G., He X.W. et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammatory response in acute pancreatitis by inhibiting NF-kappa B activation. *Eur Surg Res* 2009; 42(2): 130-135.
 34. Zhou X., Xue C. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappa B activation in pancreas and liver. *Pancreas* 2009 Oct; 38(7): 752-757.
 35. Neri V., Fersini A., Ambrosi A. et al. Diagnostic evaluation prior to cholecystectomy in mild-moderate acute biliary pancreatitis. *Ann Ital Chir* 2009 Sep-Oct; 80(5): 363-367.