

Оригинальные статьи

БРОМБЕРГ Б. Б., МАЙСТРЕНКО Н. А.,
ШАНИН Ю. Н., КРИВОЛАПОВ Д. С.,
ГУЛЬКО А. М.

Значимость тромбоцитарных нарушений в прогнозе исхода острого панкреатита

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург
e-mail: trebleb82@mail.ru

Реферат

Трудность прогнозирования течения острого панкреатита (ОП), развития гнойно-некротических осложнений обуславливает необходимость совершенствования и унификации лечебно-диагностического алгоритма при различных формах. Для исследования функциональных свойств тромбоцитов использовались как рутинные методы исследования, так и традиционный турбидиметрический метод, а также недавно разработанный метод, основанный на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени. Для изучения агрегации тромбоцитов использовались различные индукторы, такие как АДФ (5 мкл — 0,1 мг/л), коллаген (5 мкл — 2 мг/мл), и ристоцетин (5 мкл — 15 мг/мл), а также лектины (10 мкл — 32 мкг/мл). Для упрощения интерпретации результатов исследования нами использован метод анализа главных компонент, предназначенный для решения задач по анализу многомерных данных. Результаты оценки главных компонент анализируемой совокупности признаков позволили выделить и идентифицировать два фактора, объясняющих 93,7 % дисперсии собственных значений. Анализ показал сильную корреляционную связь между тромбоцитарно-коагуляционными факторами и совокупностью обменных и интоксикационных процессов.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов у больных ОП позволило разработать методику прогноза и диагностики тяжести панкреонекроза, которая позволит с высокой вероятностью предопределять исход заболевания. Метод отличается максимальной чувствительностью, специфичностью в первые часы ОП, простотой, доступностью и не требует дорогостоящего оборудования и реактивов. Кроме того, он может быть реализован в любом стационаре, оказывающем неотложную помощь.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, прогноз заболевания, патозэндосаногенез, агрегация тромбоцитов, анализ главных компонент.

**Bromberg B. B., Maistrenko N. A.,
Shanin Yu. N., Krivolapov D. S., Gulko A. M.**

The importance of disorders in thrombocyte functional activity in the prediction of the outcome in acute pancreatitis

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg
e-mail: trebleb82@mail.ru

Abstract

The difficulty of predicting the development course of acute pancreatitis, the onset of suppurative necrosis as a complication, determines the need to improve and unify the diagnostics and treatment algorithm for various forms of the disease. Both routine methods of research and the traditional turbidimetric method were used in our investigation of thrombocyte functional properties, as well as a newly developed technique based on the assessment of the platelet aggregation average size, using the on-line mode. To study the platelet aggregation, various inducers were used, such as ADP (5 μ L — 0,1 mg/L), collagen (5 μ L — 2 mg/mL), and ristocetin (5 μ L — 15 mg/mL), as well as lectins (10 μ L — 32 μ g/mL). In order to simplify the interpretation of the research data, we resorted to the method of principal components analysis designed to analyze multidimensional data. The results of the principal components assessment for the set of analyzed attributes allowed us to isolate and identify two factors accounting for 93,7 % variance of the eigenvalues. This analysis demonstrated a strong correlation between the factors of platelet coagulation and the set of metabolic and intoxication processes.

The examination of the thrombocyte clotting function in the acute pancreatitis patients allowed us to develop a technique for prognosis and diagnostics of the intensity level of pancreonecrosis, which would allow, with a high probability, to determine the outcome of the disease. This technique is distinguished for its maximum level of sensitivity, specificity at the earliest hours of the onset of acute pancreatitis, and also for its simplicity and no need of high cost equipment and reagents. Above all that, it can be implemented at any clinic providing emergency medical care.

Keywords: destructive pancreatitis, prognosis of disease, pathoendosanogenesis, thrombocyte aggregation, principal components analysis.

Введение

Больные острым панкреатитом (ОП) представляют собой сложную проблему здравоохранения, решение которой предполагает существенное снижение летальности и частоты тяжелых, в первую очередь, инфекционно-септических осложнений этого заболевания, уменьшение продолжительности и стоимости лечения, повышение качества дальнейшей жизни пациентов [11].

В течение последних лет ОП стабильно занимает 2-е, а в некоторых регионах — 1-е место в структуре urgentных хирургических заболеваний, опережая по темпам роста все другие неотложные заболевания органов брюшной полости [1]. Связано это с тем, что сущность данного заболевания, его возникновение и развитие, обусловлены не только биологической природой, но и, в значительной степени, социально-экономическими факторами.

В настоящее время социальная неоднородность населения России, а также социально-экономический стресс 90-х гг. XX в. привели к социальной нестабильности и падению уровня жизни населения страны, что повлекло за собой рост заболеваемости и смертности от ОП. В формировании данных больных среди населения участвуют такие социальные факторы, как изменение характера питания, алкоголизм и наркомания. Стабильно высокий уровень летальности при ОП обусловлен сложным, многоуровневым патогенезом заболевания, при этом некоторые механизмы реализации патологических реакций остаются не ясными до настоящего времени.

Современную систему интенсивного наблюдения, профилактики, лечения и реабилитации нельзя уложить в узкое понятие «патогенез», так как он дополняется эндогенезом. Понимание значения эндогенеза, представляющего собой вторичные, третичные и прочие последующие нарушения физиологических механизмов, вызываемые первоначальным взаимодействием этиологического фактора и организма, побуждает к раннему лечению и профилактике осложнений, к активному поддержанию саногенеза — диалектической составляющей, противоположности патогенеза и эндогенеза. Поэтому так важно в течении болезни видеть не только патогенез, но и наблюдать и лечить патогенез эндогенетически [19, 20].

Установлено, что изменения микроциркуляции в поджелудочной железе (ПЖ) и окружающих ее тканях являются важным аспектом патогенеза этого заболевания. Ишемия ПЖ вызывает высвобождение и активацию свободных радикалов кислорода, брадикинина и таких провоспалительных медиаторов, как интерлейкины и тромбоцитактивирующий фактор, а также дисбаланс между NO и эндотелином [16, 18, 21].

Именно этим медиаторам принадлежит роль активаторов гиперкоагуляционного каскада, ведущего к тромбозу микрососудов с исходом в ишемическую гипоксию панкреатоцитов с последующим воздействием реперфузии, что завершается развитием очагового некроза [13].

Гемодинамические нарушения в ПЖ появляются на ранних стадиях и сопровождают все периоды заболевания. Развитие нарушений микроциркуляции является основой развития локального воспаления и спутником процесса системной воспалительной реакции, которая является одним из проявлений ОП. Важную роль в формировании комплекса сосудистых реакций играют эндотелиальная дисфункция, синдром ишемии-реперфузии, а также нарушения тромбоцитарного звена системы гемостаза, которые при данной патологии до настоящего времени изучены недостаточно полно [5, 12, 17]. В настоящее время оценка изменений агрегационной активности тромбоцитов при ОП различной тяжести представляет интерес как для теоретической науки — для углубления знаний о тонких механизмах патогенеза заболевания, так и для практической медицины, обеспечивая большую точность и «патогенетичность» проводимого лечения.

Таким образом, больные ОП представляют наибольшую проблему в диагностическом, лечебном, организационном и экономическом аспектах. Трудность прогнозирования течения заболевания, развития гнойнонекротических осложнений обуславливает необходимость совершенствования и унификации лечебно-диагностического алгоритма при различных формах заболевания.

К настоящему моменту проблема раннего прогнозирования течения ОП не решена, поиск новых критериев неблагоприятного развития заболевания весьма актуален.

Цель исследования

Изучить возможность прогнозирования исхода ОП на основании оценки агрегационной функции тромбоцитов и разработать прогностические критерии исхода.

Материал и методы исследования

Основу работы составил анализ результатов обследования и лечения 174 человек с использованием клинических, лабораторных (С-реактивного белка, молекул средней массы и пр.), функциональных, лучевых и инструментальных методов исследования, проведенных на различных этапах лечения. Все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу включены 74 пациента с острым тяжелым панкреатитом, во вторую — 70 больных нетяжелым (легким) панкреатитом. Группу сравнения составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Распределение больных острым панкреатитом по полу и возрасту проводилось в соответствии с классификацией ВОЗ 1963 г.

Проведенное исследование было рандомизированным, двойным, слепым плацебоконтролируемым, клиническим, проспективным.

Для исследования функциональных свойств тромбоцитов, наряду с рутинными методами исследования для изучения агрегации тромбоцитов, использовался как традиционный тубидиметрический метод с

применением двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола 230 LA» [4], так и недавно разработанный метод, основанный на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени.

Для изучения агрегации тромбоцитов использовались различные индукторы, такие как АДФ (5 мкл — 0,1 мг/мл), обеспечивающий энергозависимую агрегацию тромбоцитов друг с другом; коллаген (5 мкл — 2 мг/мл), вызывающий взаимодействие тромбоцитов между собой и с поврежденным участком сосудистой стенки; и ристоцетин (5 мкл — 15 мг/мл), активно стимулирующий адгезию тромбоцитов, а также лектины (10 мкл — 32 мкг/мл).

С целью наиболее точной и полной идентификации углеводных компонентов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов были выбраны лектины, которые представляют собой новый тип гистохимических реагентов. Их основным свойством является специфическое связывание с углеводными детерминантами тканевых и клеточных гликоконъюгатов без изменения химической структуры последних [9].

В ходе статистической обработки результатов исследования применяли критерий Стьюдента для независимых и связанных совокупностей. Также использовался одно- и многофакторный дисперсионный анализ, критерий χ^2 , методы корреляционного (коэффициенты линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена), множественного регрессионного и дискриминантного анализа. Для обработки непараметрических данных использовали тест Kruskal–Wallis (множественные сравнения несвязанных величин), тест Вилкоксона (для связанных выборок), тест Манна–Уитни (для несвязанных выборок) [8]. Анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows 7.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Существующие системы оценки тяжести и прогноза течения ОП у пациента — шкалы APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, J. Ranson и др. — обеспечивают точность порядка 80 % только через 48 часов от начала заболевания, до этого времени их использование ограничено в связи с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью [6, 10, 14].

В настоящем исследовании проведен анализ результатов оценки агрегационной функции тромбоцитов в совокупности с другими клинико-лабораторными показателями. Для упрощения интерпретации результатов исследования, затрудняющихся

большим количеством анализируемых переменных, нами использован метод анализа главных компонент, предназначенный для решения задач анализа многомерных данных [2].

В данном методе для решения поставленной цели создается пространство переменных с размерностью меньше исходной размерности, определяемой числом анализируемых параметров. Результатом анализа является создание на существующей базе множества клинико-лабораторных показателей нового сокращенного набора показателей (главных компонент, факторов), являющегося линейной комбинацией исходных показателей.

В табл. 1 приведены результаты анализа главных компонент для определения оптимальной размерности факторного пространства, а также результаты расчета (определения числа) факторных осей, формирующих пространство анализируемых признаков меньшей размерности, чем имеющееся 22-хмерное пространство, образованное показателями агрегации тромбоцитов и лабораторными показателями больных острым панкреатитом.

Анализ факторных осей в пространстве изучаемых признаков показал, что первые два выделенных фактора объясняют 93,71 % дисперсии собственных значений. Причем первый выделенный фактор соответствует максимальному собственному значению 13,9, т. е. описывает дисперсию 14 из 22 анализируемых в настоящем исследовании показателей, позволяя объяснить более 63 % всей дисперсии результатов. Второй выделенный фактор для значения 6,68 объясняет более 30 % всей дисперсии.

Таким образом, при использовании первых двух выделенных факторов качество представления составит 93,7 %. Выделение двух факторов позволяет перейти для анализа результатов исследования в пространство новых выделенных факторов, сократив его размерность с 22 до 2.

В табл. 2 приведены факторные координаты анализируемых параметров агрегации тромбоцитов и лабораторных показателей (исходных факторов), отражающих корреляции между ними и новыми выделенными факторами (факторными осями).

Следует заметить, что новые выделенные факторы (главные компоненты) являются линейной комбинацией параметров агрегации и лабораторных показателей, сильно коррелирующих с ним. Анализ показал, что первая факторная ось, соответствующая собственному значению фактора 13,9, наиболее коррелирует с такими показателями, как время дости-

Результаты оценки главных компонент анализируемой совокупности признаков

Таблица 1

Фактор	Собственные значения фактора	% объясненной дисперсии фактором	Накопленное собственное значение	Накопленный % объясненной дисперсии
1	13,934	63,339	13,934	63,339
2	6,681	30,368	20,615	93,707
3	1,160	5,276	21,776	98,984
4	0,223	1,015	22,000	100,000

Факторные координаты исходных факторов (исследуемых показателей)
в пространстве новых выделенных факторов

Таблица 2

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Максимальная степень агрегации, %	0,05	0,91
Время достижения максимальной степени агрегации, с	-0,96	-0,23
Максимальная скорость агрегации, %/мин	0,88	0,48
Время достижения максимальной скорости агрегации, с	-0,07	-0,99
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,18	-0,95
ПТИ, %	-0,1	0,99
Фибриноген, г/л	-0,94	-0,04
МНО	0,14	-0,97
Общий белок, г/л	0,77	-0,62
Непрямой билирубин, ммоль/л	-0,87	-0,13
Общий билирубин, ммоль/л	-0,84	0,45
Глюкоза, ммоль/л	-0,97	-0,23
АЛТ, ммоль/л	-0,56	-0,81
АСТ, ммоль/л	-0,68	-0,71
Амилаза крови, Ед./л	-0,94	-0,28
Мочевина, ммоль/л	-0,96	0,29
Креатинин, мкмоль/л	-0,96	-0,27
ЛИИ, усл. ед.	-0,91	-0,23
МСМ-пл, усл. ед.	-0,92	0,31
МСМ-в, усл. ед.	-0,91	0,38
МСМ-м, усл. ед.	-0,9	0,23
Белок мочи, г/л	0,67	-0,62

жения максимальной степени агрегации (ВДМСТА), максимальная скорость агрегации (МСТА), фибриноген, общий и непрямой билирубин, глюкоза, мочеви-на, креатинин, лейкоцитарный индекс интоксикации, молекулы средней массы (МСМ).

Вышесказанное позволяет обозначить первую выделенную ось как фактор обменных нарушений и интоксикации. Вторую ось, соответствующую собственным значениям 6,68, можно обозначить как тромбоцитарно-коагуляционный фактор.

На основании тесной корреляции максимальной степени и времени максимальной скорости агрегации с фактором 1 можно говорить о том, что изменение указанных показателей агрегации определяется тромбоцитарно-коагуляционными изменениями, а время достижения максимальной степени и макси-мальная скорость агрегации — преимущественно обменными и интоксикационными нарушениями.

Таким образом, результаты анализа главных компонент позволили выделить и идентифицировать два фактора и оценить их факторные нагрузки.

Оценка степени общности анализируемых пока-зателей друг с другом по заданному числу факторов приведена в табл. 3.

Результаты анализа общности факторов тромбо-цитарной агрегации, индуцированной АДФ, и, в част-ности, высокие значения коэффициента общности для анализируемых показателей агрегатограммы,

близкие к единице, свидетельствуют о высокой сте-пени «родства» показателей последней с другими анализируемыми показателями в рамках выделенных факторов. Это подтверждает патогенетическую связь изменений тромбоцитарной функции с состоянием интоксикации, обменных и коагуляционных наруше-ний у больных с ОП.

Исследование взаимосвязи показало четкую кор-реляционную связь между плазменными маркерами и показателями тромбоцитарного звена гемостаза (табл. 4).

При анализе корреляционных связей клинико-лабораторных показателей с высокой вероятностью установлено, что основными элементами механиз-ма формирования этих нарушений являются фер-ментемия, эндотоксемия, гипоксия и расстройство обменных процессов [3]. Вопросительным знаком обозначены не исследованные нами, возможные дру-гие факторы, еще не известные, воздействующие на функциональную активность тромбоцитов (рис. 1).

Выделение двух главных факторов и установле-ние факта тесной корреляции между ними и агрега-ционными показателями тромбоцитов, связанными с тромбоцитарно-коагуляционными, обменными и интоксикационными нарушениями, позволило разработать прогностический критерий развития ОП, основанный на показателях тромбоцитарной функции.

Таблица 3

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Максимальная степень агрегации, %	0,002	0,830
Время достижения максимальной степени агрегации, с	0,923	0,974
Максимальная скорость агрегации, %/мин	0,768	0,996
Время достижения максимальной скорости агрегации, с	0,004	0,989
Тромбоциты, $10 \times 9 / \text{л}$	0,032	0,939
ПТИ, %	0,980	0,991
Фибриноген, г/л	0,885	0,887
МНО	0,948	0,969
Общий белок, г/л	0,587	0,965
Непрямой билирубин, ммоль/л	0,751	0,767
Общий билирубин, ммоль/л	0,706	0,912
Глюкоза, ммоль/л	0,945	0,998
АЛТ, ммоль/л	0,318	0,971
АСТ, ммоль/л	0,462	0,962
Амилаза крови, Ед./л	0,080	0,961
Мочевина, ммоль/л	0,915	0,998
Креатинин, мкмоль/л	0,917	0,992
ЛИИ, усл. ед.	0,821	0,876
МСМ-пл, усл. ед.	0,842	0,937
МСМ-в, усл. ед.	0,830	0,976
МСМ-м, усл. ед.	0,818	0,870
Белок мочи, г/л	0,390	0,843



Рис. 1. Факторы патогенеза эндосаногенеза острого панкреатита (Б. Б. Бромберг, 2011)

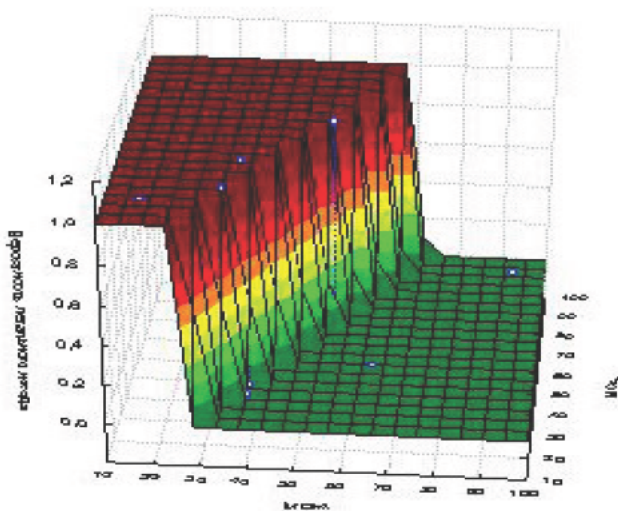


Рис. 2. Функциональная зависимость исхода заболевания и состояния агрегационной функции тромбоцитов: по оси абсцисс — максимальная степень агрегации; по оси ординат — максимальная скорость агрегации; по оси аппликата — исход заболевания

- Смерть
- 0,8
- 0,6
- 0,4
- Выздоровление

Взаимосвязь максимальной степени агрегации и показателей плазменного гемостаза при остром тяжелом панкреатите

Таблица 4

Показатели плазменного гемостаза	r	P
Протромбиновое время	-0,72	0,003
МНО	-0,68	0,02
АЧТВ	-0,79	0,05
Тромбиновое время	-0,81	0,001
Фибриноген	0,73	0,05

Для этого выбраны два показателя агрегации, принадлежащие к разным факторам и отражающие соответствующие изменения.

С целью разработки формализованного критерия прогноза исхода заболевания была использована логистическая регрессия [7].

Рассчитанное уравнение логистической регрессии характеризовалось значением $\chi^2 = 0,97$; $p = 0,0084$, значением функции потерь = 1,4.

Полученная зависимость имеет следующий вид:

$$X = \exp(53,3 - 2,4MCTA + (1,2MCKA)) / (1 + \exp(53,3 - 2,4MCTA + 1,2MCKA)).$$

X принимает значения в диапазоне [0; 1], где 0 соответствует благоприятному исходу, 1 — смертельному исходу.

На рис. 2 показан внешний вид зависимости прогнозируемого значения от изменений показателей агрегатограммы.

Результаты анализа полученного уравнения показывают возможность прогнозирования летального исхода с 1-х суток заболевания.

Как показано в табл. 5, при снижении максимальной степени агрегации более чем на 30 %, а также при замедлении максимальной скорости агрегации более 100 %/мин констатируется летальный исход с точностью 68 и 75 % соответственно.

Причем одновременное замедление скорости и снижение степени тромбоцитарной агрегации сопровождается летальным исходом при меньших величинах изменений, чем изменения указанных показателей в отдельности.

При одновременном изменении этих показателей тромбоцитарной агрегации можно прогнозировать летальный исход при деструктивном панкреатите с точностью до 93 %.

Учитывая тесную связь показателей агрегации с состоянием организма, нормализация их значений будет сопровождаться уменьшением вероятности летального исхода.

Таким образом, использование существующих систем оценки тяжести и прогноза течения ОП у пациента — шкал APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, J. Ranson и др. — в первые 48 часов ограничено в связи с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью [15, 22]. Определение концентрации С-реактивного белка, применяемое в клинической практике, нерационально, так как его максимум достигается только через 48–72 часа и указывает на формирование очагов некроза в ПЖ и их распространенность [9].

Серологические показатели, являющиеся маркерами воспаления и оксидативного стресса (цитокины, такие как интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухолей α ; ферменты, как трипсиноген-2, антитрипсин-2 — α 1, сывороточный амилоид А, продукты протеолиза α 2-макроглобулина, неоптерин, активность металлопротеиназы-2, металлопротеиназы-9, сериновая протеиназа), обладают высокой чувствительностью и специфичностью при деструктивном панкреатите, однако в настоящее время недоступны.

В результате анализа полученного материала выявлены существенные функциональные и структурные изменения тромбоцитов, которые дали возможность установить ключевые показатели и их параметры, являющиеся объективными критериальными показателями для прогнозирования исхода ОП.

Учитывая особенности патогенеза острого панкреатита, исследование агрегационной функции тромбоцитов позволило разработать методику прогноза и диагностики тяжести панкреонекроза, позволяющую с высокой вероятностью прогнозировать исход заболевания.

Метод отличается максимальной чувствительностью, специфичностью в первые часы возникновения заболевания, простотой, доступностью, не требует дорогостоящего оборудования и реактивов, может быть реализован в любом стационаре, оказывающем неотложную помощь.

Прогнозирование летального исхода

Таблица 5

Показатель	Вероятность летального исхода, %
Снижение МСТА более чем на 30 %	68
Замедление МСКА более 100 %/мин	75
Их сочетание	93

Выводы

1. В основе механизма формирования тромбоцитарных нарушений при остром панкреатите находится ферментемия (МСтА и амилазы — $r=0,72$; $p=0,03$), эндотоксемия (МСМ и ВДМСтА — $r=0,85$; $p=0,032$), гипоксия (МСтА с FiO_2 — $r=0,69$; $p=0,04$) и расстройства обменных процессов (МСтА с общим белком — $r=0,77$; $p=0,005$, с непрямым билирубином — $r=0,77$; $p=0,005$, с глюкозой — $r=0,77$; $p=0,0001$, с АлТ — $r=0,79$; $p=0,001$, с креатинином — $r=0,7$; $p=0,03$).

2. При нетяжелом панкреатите имеется сильная корреляционная связь между всеми показателями агрегации тромбоцитов и уровнем фибриногена, а также между временем достижения максимальной скорости агрегации тромбоцитов и уровнями глюкозы, мочевины, активности амилазы крови и протромбиновым индексом. Изменения агрегационной активности тромбоцитов при тяжелом течении

острого панкреатита связаны с развитием почечной, печеночной недостаточности и тромбоцитопатией. У умерших выявлена сильная положительная корреляция показателей агрегации тромбоцитов с показателями эндогенной интоксикации.

3. Характер нарушений функциональной активности тромбоцитов зависит от изменения состава углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у больных ОП различной тяжести и может быть использован для прогноза исхода заболевания. Снижение показателя максимальной степени агрегации тромбоцитов более чем на 30 %, а также замедление максимальной скорости агрегации более чем на 100 %/мин с 3-х суток заболевания указывает на возможность диагностики летального исхода с точностью 68 и 75 % соответственно. При одновременном замедлении скорости и снижении степени тромбоцитарной агрегации точность прогнозирования летального исхода составляет 93 %.

Литература

1. Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Синенченко Г. И. *Хирургическая панкреатология*. СПб.: Речь, 2009. 608 с.
2. Банержи А. *Медицинская статистика понятным языком: вводный курс*. М.: Практ. мед., 2007. 287 с.
3. Бромберг Б. Б., Киричук В. Ф., Тарасенко В. С. Особенности изменения агрегационной функции тромбоцитов в динамике острого панкреатита // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2009. № 6. С. 34–36.
4. Габбасов В. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // *Лаб. дело*. – 1989. – №10. – с. 15–18.
5. Гринев М. В., Бромберг Б. Б. Ишемия-реперфузия – универсальный механизм патогенеза критических состояний неотложной хирургии // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2012. Т. 171. № 4. С. 94–100.
6. Зубрицкий В. Ф., Левчук А. Л., Покровский К. А., Зыбелин М. В. *Диагностика деструктивного панкреатита* / – М.: Миклош, 2010 – 144 с.: ил.
7. Жижин К. С. *Медицинская статистика: учеб. пособие*. Ростов н/Д: Феникс, 2007. 160 с.
8. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. *Прикладная медицинская статистика*. СПб.: Фолиант, 2006. 432 с.
9. Лахтин В. М. Лектины в исследовании углеводной части гликопротеинов и других природных гликоконъюгатов // *Биохимия*. 1995. Т. 60. С. 187–217.
10. Лысенко М. В., Девятов А. С., Урсов С. В. и др. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. // М.: «Литтерра», 2010. – 192 с.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения. // *Consilium–medicum* 2001; Т. 3 № 6. – С. 40–49.
12. Самигулина Г. Р., Спиридонова Е. А., Ройтман Е. В. и др. Гемостазиологические аспекты клинической лабораторной диагностики тяжести течения острого панкреатита: реальность и перспективы. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2012. – №2. – С. 24–32.
13. Сапожников Ю. А., Цекатунов Д. А., Евсеев А. Н. и др. Морфологические особенности микроциркуляции поджелудочной железы при остром фатальном панкреатите // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2011. – №2. – С. 18–21.
14. Свистунов Н. Н., Ивлев В. В. О возможности прогнозирования исходов острого панкреатита с тяжелым течением // *Вестник Санкт-Петербург. ун-та*, 2009. Сер. 11. Вып. 3. С. 135–142.
15. Фирсова В. Г., Паршиков В. В., Потехина Ю. П. Особенности морфологических изменений твердой фазы биологических жидкостей при деструктивном панкреатите // *Анналы хирург. гепатол.* 2012. Т. 17. № 1. С. 79–85.
16. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. *Микроциркуляция*. М.: Медицина, 1975. 456 с.
17. Чуян Е. Н., Ананченко М. Н., Трибрат Н. С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции // *Ученые записки Таврического нац. ун-та им. В. И. Вернадского*. Сер.: Биология, химия. 2009. Т. 22. № 1. С. 99–112.
18. Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). СПб.: Элби-СПб., 2003. 128 с.
19. Шанин Ю. Н., Назаренко Ю. Н., Ионцев В. И. Основы доказательной медицины // *Клин. патофизиология*. 2012. № 1–2–3. С. 207–219.
20. Cruz-Santamaria D. M., Taxonera C., Giner C. M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 60–70.
21. de-Madaria E., Soler-Sala G., Sanchez-Paya J. et al. Influence of Fluid Therapy on the prognosis of acute pancreatitis: A prospective Cohort Study *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 106, P. 1843–1850.
22. Ranson J. H., Rifkind K. M., Roses D. F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 174; 139: 69–81.