

МАТЕРІАЛИ  
 НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ  
 З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

# «СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ»

30–31 жовтня 2014 року,  
 м. Київ

УДК 616.37-002-008.6:612.35.018

## Лейкоцитарні індекси інтоксикації у реалізації імунологічних механізмів формування гострого панкреатиту: новий погляд на «стару» проблему

**С.І. Іващук**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проаналізовано клітинну імунологічну реактивність у 189 хворих на гострий панкреатит (ГП) біліарного та алкогольного генезу. Встановлено, що формування ГП супроводжується стимуляцією клітинної реактивності організму із високою реакцією клітин на екзогенну та переважно ендогенну інтоксикацію, середнього ступеня тяжкості у 151 (79,9%) особи. У хворих на алкогольний ГП переважає екзогенний шлях інтоксикації переважно інфекційного генезу. У пацієнтів із біліарним ГП зростають всі індекси інтоксикації переважно за рахунок ендотоксикозу і стимуляції внутрішніх імунологічних механізмів реалізації запалення в підшлунковій залозі.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, лейкоцитарні індекси інтоксикації.

Гострий панкреатит (ГП) продовжує залишатись однією з найтяжчих у клінічно-діагностичному та лікувальному аспектах патологій абдомінальної патологією [4, 8–10], з якою доводиться зіштовхуватися, у першу чергу, сімейному лікарю. Неспецифічні процеси запальних реакцій у патогенезі ГП чи загострення хронічного панкреатиту (ХП) реалізуються через загальнобіологічні механізми клітинної адаптації, які в подальшому забезпечують системні впливи на інші органи. Установлено, що за ГП поліорганна дисфункція розвивається у 25% хворих [4, 7]. На сьогоднішній день доведено, що нейтрофільні гранулоцити, лейкоцити та тромбоцити, які масово мігрують в епіцентр запалення підшлункової залози (ПЗ), є найпотужнішими донорами аніону  $O_2$  та інших вільних супероксидрадикалів, запускаючи каскад системних імунозапальних (у тому числі цитокінових) та біохімічних реакцій [5]. Ініціація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків (ПОБ) порушує мікроциркуляцію та обмінні процеси у ПЗ, підтримує тривалий локальний запальний процес і призводить зрештою до дегенерації ацинарних клітин, їхнього апоптозу [4, 6, 11]. Окрім того, ПОЛ індукуює спонтанний гідроліз панкреатичних білків з утворенням нерозчинних протейново-кальцієвих асоціацій із наступною декомпенсацією клітинних

механізмів адаптації. Це своєю чергою призводить до ферментно-інгібіторного дисбалансу. Унікальністю ПЗ є найнижчий вміст у ній антиоксидантів (глутатіонової редокс-системи) в організмі, тому навіть за локальної ішемії її власні захисні сили не здатні нівелювати токсичні ефекти активних форм кисню [6, 11]. Як результат – поширення прямої пошкоджувальної дії вільних радикалів та продуктів їхнього метаболізму (малонового діальдегіду) на ацинарну тканину, ендотелій судин, клітини інших паренхіматозних органів та імункомпетентні клітини, що спричинює дисфункції названих структур із наступним формуванням поліорганної недостатності [11]. У цих умовах ендотеліоцити, тромбоцити, опасисті клітини та нейтрофільні гранулоцити починають інтенсивне продукування факторів хемотаксису та медіаторів запалення, що мають поширений системний вплив.

Однак досі залишається невирішеним питання особливостей клітинної та імунологічної реактивності організму за розвитку різних етіологічних форм ГП, що і зумовило актуальність виконання цього дослідження.

**Мета дослідження:** дослідити клітинну імунологічну реактивність у хворих на ГП біліарного та алкогольного генезу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективному дослідженні взяла участь 205 хворих на ГП, шпиталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці протягом останніх чотирьох років. Скринінг, встановлення діагнозу та розподілення пацієнтів по групах за походженням ГП (біліарний, алкогольний), черговістю виникнення (ГП вперше, загострення ХП), тяжкістю ураження (набряковий, деструктивний) здійснювали відповідно до діючих вітчизняних наказів МОЗ України [4] та рекомендацій Європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [7, 8, 10].

Етап скринінгу пройшли 189 хворих на ГП, котрі підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 45 (23,8%)

Клітинна реактивність організму хворих на ГП, M±m

Показники	Хворі на ГП, n=189	Контрольна група, n=37	Ступінь імунних порушень	p
Індекс клітинної резистентності, у.о.	129,4±1,17	71,6±1,27	+III	<0,01
ЛПІ, у.о.	4,44±0,34	1,64±0,05	+III	<0,01
ЛПІ за Я.Я. Кальф-Каліфом, у.о.	2,20±0,05	1,31±0,04	+III	<0,01
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	3,85±0,15	1,61±0,05	+III	<0,01
Гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим, у.о.	0,19±0,01	0,17±0,008	+I	>0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,45±0,05	0,20±0,04	+III	<0,05
Диференційований індекс інтоксикації, у.о.	4,65±0,37	6,43±0,47	-I	<0,05
Показник інтоксикації, у.о.	1,79±0,12	0,037±0,013	+III	<0,01
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	4,36±0,21	1,73±0,09	+III	<0,001
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, у.о.	0,33±0,34	1,44±0,07	-III	<0,001

жінок, 144 (76,2%) чоловіки. Вік пацієнтів становив у середньому 45,1±5,19 року для чоловіків, 53,2±7,07 року для жінок (від 23 до 77 років). Усі хворі мали набрякову форму ГП. За походженням у 117 (61,9%) осіб верифікували алкогольний ГП, у 72 (38,1%) – біліарний ГП. Групу контролю склали 37 практично здорових осіб відповідного віку та статі, у котрих протягом останніх 6 міс не було гострих чи загострення хронічних запальних процесів будь-якої локалізації.

На підставі розширеного загально-клінічного аналізу крові провели розрахунок гематологічних індексів і коефіцієнтів, серед них індекси ендогенної інтоксикації та клітинної реактивності: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ), гематологічний показник інтоксикації, індекс зсуву лейкоцитів, показник інтоксикації, диференційований індекс інтоксикації, індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), ядерний індекс ступеня ендотоксикозу [3].

Для визначення інформативності змін показників системи імунітету як можливих прогностичних чинників розвитку ГП визначали ступінь імунологічних розладів (СІР) кожного показника за формулою: СІР = (Показник хворого / показник, узятий за норму, - 1) × 100%. За наявності імунодефіциту показник був негативний («-»), знак «+» свідчив про гіперфункцію імунної системи. Значення результату в межах 1–33% трактували як I ступінь імунологічних розладів, 34–66,7% – II ступінь, більше 66,7% – 3-й ступінь.

Статистичне оброблення виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близькими до нормальних) чи U-критерію Wilcoxon–Mann–Whitney (при

нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак – за критерієм  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною при p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За основними показниками абсолютної кількості лейкоцитів, нейтрофілних гранулоцитів (НГ), у тому числі сегментоядерних НГ (СНГ) та еритроцитів у периферійній крові хворих на алкогольний та біліарний ГП суттєвих відмінностей не встановили (p>0,05). Так само, як і за відносною кількістю НГ, у тому числі паличкоядерних форм НГ та базофілних гранулоцитів (p>0,05). У хворих на біліарний ГП у периферійній крові наявні метамієлоцити, яких не знайдено у жодного пацієнта із алкогольним ГП, а також у них було на 56,7% більше відносної кількості юних форм НГ (p<0,001) із супутнім зростанням паличкоядерних НГ на 21,3% (p>0,05). Відносна кількість СНГ у хворих на ГП нижче на 15,1%, ніж у практично здорових. У хворих на біліарний ГП абсолютна і відносна кількість лімфоцитів, а також тромбоцитів більша, ніж у хворих на алкогольний ГП, на 52,0%, 45,5% і 22,2% відповідно.

Провідними чинниками, що визначають перебіг, ускладнення, прогноз і летальність хворих на ГП, є тяжкість ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності організму – рівень ефективності факторів і механізмів неспецифічного протинфекційного захисту та специфічної імунної відповіді організму. Відображенням клітинної реактивності організму є його відповідь на екзо- та ендотоксикацію. Результати вивчення клітинної реактивності організму хворих на ГП наведені у табл. 1.

У хворих на ГП зростає індекс клітинної реактивності на 80,6%, що підтверджує підвищення ЛПІ у 2,71 разу, ЛПІ за

Таблиця 2

Клітинна реактивність організму хворих на алкогольний ГП, M±m

Показники	Хворі на алкогольний ГП, n=117	Контрольна група, n=37	Ступінь імунних порушень	p
Індекс клітинної резистентності, у.о.	115,6±1,17	71,6±1,27	+II	<0,001
ЛПІ, у.о.	4,56±0,09	1,64±0,05	+III	<0,001
ЛПІ за Я.Я. Кальф-Каліфом, у.о.	2,14±0,07	1,31±0,04	+II	<0,001
ЛПІ за Б.А. Рейсом, у.о.	4,24±0,11	1,61±0,05	+III	<0,001
Гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим, у.о.	6,59±0,33	0,17±0,008	+III	<0,001
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,30±0,05	0,20±0,04	-II	>0,05
Диференційований індекс інтоксикації, у.о.	3,19±0,29	6,43±0,47	-III	<0,01
Показник інтоксикації, у.о.	0,684±0,051	0,037±0,013	+III	<0,001
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	4,75±0,12	1,73±0,09	+III	<0,001
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, у.о.	0,45±0,02	1,44±0,07	-III	<0,001

Клітинна реактивність організму хворих на біліарний ГП,  $M \pm m$

Показники	Хворі на біліарний ГП, n=72	Контрольна група, n=37	Ступінь імунних порушень	p
Індекс клітинної резистентності, у.о.	143,2±1,33	71,6±1,27	+III	<0,001
ЛПІ, у.о.	3,50±0,11	1,64±0,05	+III	<0,001
ЛПІ за Я.Я. Кальф-Каліфом, у.о.	1,95±0,07	1,31±0,04	+II	<0,01
ЛПІ за Б.А.Рейсом, у.о.	3,65±0,12	1,61±0,05	+III	<0,001
Гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим, у.о.	1,43±0,011	0,17±0,008	+III	<0,001
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, у.о.	0,58±0,09	0,20±0,04	+III	<0,05
Диференційований індекс інтоксикації, у.о.	6,41±0,39	6,43±0,47	-I	>0,05
Показник інтоксикації, у.о.	1,25±0,021	0,037±0,013	+III	<0,001
Індекс зсуву лейкоцитів, у.о.	4,17±0,16	1,73±0,09	+III	<0,001
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, у.о.	0,25±0,02	1,44±0,07	-III	<0,001

Я.Я. Кальф-Каліфом – на 67,9%, ЛПІ за Б.А. Рейсом – у 2,39 разу, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу – у 2,25 разу та показника інтоксикації – у 48,4 разу.

Підвищення індексу зсуву лейкоцитів у 2,52 разу свідчить про активний запальний процес в організмі хворих і порушення механізмів імунної реактивності. У даному контексті зниження рівня індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ у 4,36 разу ( $p < 0,001$ ) засвідчує не тільки активний гострий запальний процес, а також те, що наявна інтоксикація може мати ще й інфекційний механізм. На нашу думку, дані зміни засвідчують початок другої фази розвитку ГП – транслокації мікроорганізмів із кишечника (дистального відділу тонкої кишки) і контамінації ПЗ та інших внутрішніх органів, що підтверджується і низкою інших досліджень [1, 2].

Підвищення рівня ЛПІ за Я.Я. Кальф-Каліфом, гематологічного показника за В.С. Васильєвим та інших ЛПІ свідчать про посилення рівня ендогенної інтоксикації та активацію розпаду власних, уражених запальним процесом, клітин. А підвищення рівня ЛПІ та ЛПІ за Б.А. Рейсом свідчить про вплив на організм бактеріальних токсинів. Значення ядерного індексу ступеня ендотоксикозу ( $0,45 \pm 0,05$  у.о.) свідчить про середній ступінь тяжкості перебігу захворювання.

Лейкоцитоз і підвищення ШЗЕ (див. табл. 1) супроводжуються зростанням гематологічного показника інтоксикації на 11,2%, що свідчить про вихід інтоксикації за межі інтерстиційного простору та маніфестації ендотоксикозу на рівні периферійної крові (системна інтоксикація). Порівняно низьке значення гематологічного показника інтоксикації у порівнянні з диференційованим індексом інтоксикації у хворих на ГП (у 24,6 разу) свідчить про високий ступінь інтоксикації, зумовлений як інфекційним процесом, так і розпадом власних уражених клітин.

Зниження диференційованого індексу інтоксикації на 38,3% засвідчує переважання в організмі хворих на ГП інтоксикації, пов'язаної з інфекційним процесом (мікробною контамінацією та впливом екзо- та ендотоксинів), але така невелика різниця цього показника у хворих та у практично здорових осіб підтверджує можливість розвитку інтоксикації і за рахунок деградації клітин.

Таким чином, розвиток ГП супроводжується стимуляцією клітинної реактивності організму, про що свідчить висока реакція клітин на екзогенну та ендогенну інтоксикацію, досягаючи середнього ступеня тяжкості у 151 (79,9%) випадку.

Результати вивчення клітинної реактивності організму хворих на алкогольний та біліарний ГП наведені у табл. 2 і 3.

У хворих на алкогольний ГП суттєво ( $p < 0,01 - 0,001$ ) зростає клітинна реактивність організму на 61,4%, що підтверджується збільшенням ЛПІ у 2,78 разу, ЛПІ за Я.Я. Кальф-

Каліфом – на 63,4%, ЛПІ за Б.А. Рейнісом – у 2,63 разу, гематологічного показника інтоксикації – у 38,8 разу, показника інтоксикації – у 18,5 разу, індексу зсуву лейкоцитів – у 2,75 разу (див. табл. 2).

Зростання ЛПІ за алкогольного генезу ГП засвідчує посилення патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації, котра сягає середнього ступеня тяжкості у 73,5% ( $n=86$ ) випадків, та активацію процесів автолізу. У кожного четвертого хворого (26,5%,  $n=21$ ) інтоксикація була тяжкою. Показники ЛПІ та диференційованого індексу інтоксикації у 2,02 разу підтверджують суттєву перевагу інтоксикації, зумовленої інфекційним процесом (персистенцією патогенних та умовно-патогенних бактерій, що продукують екзотоксини, і при їхньому руйнуванні антибактеріальними гуморальними факторами крові та біологічних рідин вивільнюються ендотоксини), але не виключають і наявної деградації власних клітин, як за рахунок апоптозу, так і можливого некрозу.

У хворих на біліарний ГП клітинна реактивність організму зростає майже у 2 рази (на 99,9%) за рахунок підвищення значень ЛПІ у 2,13 разу, ЛПІ за Я.Я.Каль-Каліфом – на 48,85%, ЛПІ за Б.А.Рейсом – у 2,27 разу, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу – у 2,90 разу, показника інтоксикації – у 33,8 разу та індексу зсуву лейкоцитів – у 2,41 разу (див. табл. 3). При цьому знижується індекс співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ у 5,76 разу. Таке різке зниження цього показника опосередковано свідчить про ймовірну високу концентрацію фібриногену та імуноглобулінів сироватки крові, котрі прискорюють ШЗЕ, а також на інфекційну та аутоімунну ланки дисрегуляції імунологічної реактивності: у 90,3% ( $n=65$ ) осіб – середнього ступеня, у 9,72% ( $n=7$ ) – тяжка інтоксикація.

У низці досліджень встановлено, що в умовах респіраторного стресу, котрий має місце за ГП, у тому числі під впливом вільних радикалів, клітини імунної системи валоподібно продукують цитокини прозапальної дії (інтерлейкіни 1, 6, 8, тумор-некротичний фактор  $\alpha$ , фактор агрегації тромбоцитів), індукуючи апоптоз ацинарних та власне імунокомпетентних клітин, а також міграцію лейкоцитів у вогнище [5, 6, 11]. Більше того, вони запускають імунологічні реакції сповільненого типу. Апоптичні клітини пестравлюються макрофагами, а їхні протеази вивільнюються у кров. При цьому активовані ензими знову пошкоджують ендотелій судин, нейтрофільні гранулоцити та тромбоцити, відбувається нова індукція ПОЛ та вільнорадикального окиснення ліпідів, формується суперрадикальна реакція. Знову здійснюється вивільнення цитокинів [5, 6, 11]. Таким чином, замикається ще одне «вадне коло», реалізоване клітинами імунної системи опосередковано через ци-

токінові механізми, що ми і спостерігали у наших пацієнтів. Як наслідок – дисбаланс медіаторів у бік прозапальних сполук збільшує ризик виникнення системних ускладнень та розвиток поліорганної недостатності [11].

### ВИСНОВКИ

1. Формування гострого панкреатиту супроводжується стимуляцією клітинної реактивності організму із високою реакцією клітин на екзогенну та переважно ендогенну інтоксикацію, середнього ступеня тяжкості у 151 (79,9%) особи.

2. У хворих на гострий алкогольний панкреатит патогенетичні механізми ендогенної інтоксикації реалізуються через активацію процесів автолізу підшлункової залози, котрі досягають важкого ступеня у кожного четвертого пацієнта (26,5%) із можливою деградацією клітин. Збільшення показ-

ників лейкоцитарного індексу інтоксикації за зниження диференційованого індексу інтоксикації підтверджують суттєву (у 2,02 разу) перевагу екзоінтоксикації, зумовленої інфекційним агентом.

3. Гострий біліарний панкреатит асоціюється із більшою абсолютною і відносною кількістю лімфоцитів та тромбоцитів, ніж у хворих на алкогольний панкреатит, на 52,0%, 45,5% і 22,2% відповідно, зростанням усіх показників інтоксикації переважно за рахунок ендотоксикозу і стимуляцією внутрішніх імунологічних механізмів реалізації запалення в підшлунковій залозі.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановлення можливих генетичних механізмів формування імунологічних порушень за гострого панкреатиту з урахуванням етіологічного чинника та статі.

### Лейкоцитарные индексы интоксикации в реализации иммунологических механизмов формирования острого панкреатита: новый взгляд на «старую» проблему С.И. Иващук

Проанализирована клеточная иммунологическая реактивность у 189 больных острым панкреатитом (ОП) билиарного и алкогольного генеза. Установлено, что формирование ОП сопровождается стимуляцией клеточной реактивности организма с высокой реакцией клеток на экзогенную и преимущественно эндогенную интоксикацию, средней степени тяжести у 151 (79,9%) человека. У больных алкогольным ОП преобладает экзогенный путь интоксикации, преимущественно инфекционного генеза. У пациентов с билиарным ОП растут все индексы интоксикации преимущественно за счет эндотоксикоза и стимуляции внутренних иммунологических механизмов реализации воспаления в поджелудочной железе.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, лейкоцитарные индексы интоксикации.

### Intoxication leukocyte indexes in the immunological mechanisms realization of acute pancreatitis formation: a new look at the «old» problem S.I. Ivashchuk

Cellular immune reactivity in 189 patients with acute pancreatitis (AP) of the biliary and alcoholic origin was analysed. It was established that the AP formation is accompanied by the stimulation of cell reactivity with high cell response to exogenous and mainly endogenous intoxication, with moderate severity in 151 (79,9%) patients. In the patients with alcoholic AP the exogenous intoxication way of infectious origin is mainly predominant. In the patients with biliary AP all intoxication indexes increase mainly due to the endotoxemia and stimulation of internal immunological mechanisms of pancreas inflammation realization.

**Key words:** acute pancreatitis, leukocyte indexes of intoxication.

### Сведения об авторе

Иващук Сергей Иванович – Буковинский государственный медицинский университет, 58000, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (050) 374-35-44. E-mail: ivserge@i.ua

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ротар Д.В. Бактериальная контаминация поджелудочной железы при остром панкреатите / Д.В. Ротар // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 104–109.
2. Ротар Д.В. Бактериальная контаминация внутренних органов при экспериментальном остром панкреатите / Д.В. Ротар // Укр. журнал хірургії. – 2008. – № 1. – С. 78–85.
3. Сипливый В.А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клінічна хірургія. – 2009. – № 9. – С. 21–26.
4. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» / МОЗ. – К.: МОЗ, 2010. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100402\\_297.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html)
5. Христин Т.М. Хронічний панкреатит: що в імені твоєму? (збірка основних статей 2003–2013 рр.) / за ред. Шестакової К.Г., Кузик Ф.В., Телєкі Я.М. – Чернівці: Книги-XXI, 2013. – 320 с.
6. Чуклін С.М. Маркери оксидативного стресу як показники тяжкості гострого панкреатиту / С.М. Чуклін, І.Ю. Бігальський, А.А. Переяслов // Український журнал хірургії. – 2011. – № 6 (15). – С. 159–163.
7. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al. on behalf of Italian Association for the Study of the Pancreas Study Group] // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40 (10). – P. 803–808.
8. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al. on behalf of Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (44). – P. 7930–46.
9. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (42). – P. 7258–66.
10. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A.V. Biankin, M.R. Oliver [et al.] // Med. J. Aust. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 461–467.
11. Shi C. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis associated multiple organ dysfunction / C. Shi, R. Andersson, X. Zhao // Pancreatol. – 2005. – № 5. – P. 492–500.