

Обзор статей, посвященных клиническому опыту применения экспресс-теста для диагностики острого панкреатита — Actim™ Pancreatitis

Экспресс-диагностика острого панкреатита

В.П. Шевченко, Е.В. Сизоненко, А.М. Гордова

(Проблемы общей хирургии.— 2007.— № 2)

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием, возникающим в результате повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы, гиперсекреции панкреатического сока и затруднения его оттока с развитием острой гипертензии в панкреатическом протоке, с активацией ферментов самой железы. Для развития деструктивных форм панкреатита необходимо сочетание нескольких неблагоприятных факторов [А.П. Костюченко, В.И. Филин, 2000; В.С. Савельев и соавт., 2000; T.N. Baron, D.E. Morgan, 1999].

Общепризнанным звеном патогенеза является активация собственных ферментов поджелудочной железы (трипсина, хемотрипсина, эластазы, липазы, фосфолипазы и др.) лизосомальными цитокиназами. Во всей этой цепочке органных и системных повреждений роль пускового и инфицирующего фактора придается реакции патологической активации трипсиногена с образованием активатора всех ферментов поджелудочной железы — трипсина.

Механизм превращения трипсиногена в трипсин признан универсальным для **начальных стадий развития любых форм острого панкреатита**. Энтерокиназа обладает выраженной устойчивостью к действию протеаз и не ингибируется ни одним из известных природных ингибиторов протеаз. Энтерокиназа обладает высокой специфичностью только к одному единственному ферменту человеческого организма. Действие энтерокиназы на трипсиноген заключается в пространственной перестройке и стабилизации активного центра и всей молекулы трипсина. Высвобождение активного трипсина приводит к активации и включению в патологический процесс группы панкреатических секреторных и тканевых ферментов — энзимный каскад, оказывающий вместе с продуктами аутолиза повреждающее действие на саму железу, окружающие ее

ткани и на макроорганизм в целом [Ю.П. Атанов, 1986; В.С. Савельев и соавт., 1983; T.N. Baron, 1999; M. Thumshirn, 1994].

Трипсиноген имеет две основные изоформы — (катионную) трипсиноген-1 и (анионную) трипсиноген-2, которые выделяются в высокой концентрации в поджелудочной железе и в малом количестве попадают в циркулирующую кровь [M.C. Geokas, 1973]. Они имеют маленький размер и быстро фильтруются через гломерулы. Резорбция трипсиногена-2 ниже по сравнению с трипсиногеном-1, поэтому мочевиная концентрация трипсиногена-2 выше.

Определение трипсиногена-2 — обоснованный полезный тест для диагностики острого панкреатита [P.A. Clavien, S. Burgan, 1989; V. Sainio, 1996].

Цель исследования: определить информативность и диагностическую ценность качественного экспресс-теста для диагностики острого панкреатита Actim™ Pancreatitis фирмы Medix Biochemica.

Материалы и методы. Для исследования эффективности экспресс-теста Actim™ Pancreatitis фирмы Medix Biochemica были отобраны **47 больных с острой абдоминальной болью на базе ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова**.

Эффективность экспресс-теста Actim™ Pancreatitis фирмы Medix Biochemica для диагностики острого панкреатита оценивали с помощью клинической картины, результатов стандартных лабораторных показателей (амилаза крови, амилаза мочи, липаза крови), инструментальных методов (рентгенография брюшной полости, ультрасонография брюшной полости, эндоскопические исследования, компьютерная томография), аутопсии и определяли по частоте совпадения результатов теста с результатами общепринятых в клинике методов лабораторного и инструментального исследования.

Actim™ Pancreatitis представляет собой одностадийный качественный экспресс-тест в виде полосок для диагностики острого панкреатита.

Тест основан на иммунохроматографии — обнаружении повышенной концентрации трипсиногена-2 в моче. При этом используют два различных типа моноклональных антител, которые распознают трипсиноген человека. Первый тип антител связан с голубыми латексными частицами, второй нанесен непосредственно на несущую мембрану, где при положительном результате появляется видимая полоса.

При погружении желтой зоны тестовой полоски в пробу мочи жидкость начинает подниматься вверх по полоске. Если проба содержит трипсиноген-2, то он связывается с антителами, фиксированными на латексе, которые, в свою очередь, фиксируются в зоне нанесения антител второго типа на несущей мембране. Таким образом, в тестовом поле появляется голубая линия (положительный результат), если проба содержит больше трипсиногена-2, чем пороговое значение. Пороговое значение в тесте Actim™ Pancreatitis установлено таким образом, что самая низкая обнаруживаемая концентрация трипсиногена-2 в моче составляет 50 мкг/л. Эта концентрация уже расценивается как слабopоложительный результат. Вторая голубая линия (контроль) свидетельствует о том, что тест выполнен правильно.

Тест использовали только для диагностики *in vitro*. В качестве пробы использовали мочу сразу же после сбора. Контрольная линия находится в верхней части тестовой зоны, а линия «положительного результата» — сразу под ней. Контрольная линия является индикатором полноценной работы тест-системы. Результаты оценивали через 5 мин. Появление двух голубых линий в окне свидетельствует о положительном результате. Появление двух голубых линий спустя 5–10 мин свидетельствовало о низкой концентрации трипсиногена-2, то есть ниже установленного порогового значения. Появление одной голубой линии

на полоске (ниже средней линии окна результата) означает, что результат недействителен и требует повторного проведения теста с новой полоской [A. Korvuo, 1996; E.A. Kemppainen, 1997; M.L. Kylanpaa-Back, 2002].

Результаты интерпретировали с учетом других клинических сведений о пациенте.

Результаты и обсуждение. Положительный результат теста получен у 34 пациентов. В 32 случаях диагностирован острый панкреатит, подтвержденный с помощью общепринятых лабораторных и инструментальных методик. В данной группе больных отмечалось только 2 ложноположительных результата у больных с острым инфарктом миокарда и раком желудка с прорастанием в поджелудочную железу. **Чувствительность 94 %.** Отрицательный результат теста получен у 13 больных: у 12 пациентов с острой абдоминальной болью непанкреатогенного генеза и у одного с острым панкреатитом. **Специфичность 92 %.**

Клинические исследования подтвердили, что тест Actim™ Pancreatitis обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В этом отношении Actim™ Pancreatitis имеет явные преимущества по сравнению с тестами на амилазу и липазу. Значимость отрицательного результата теста очень высокая: отрицательный результат теста, проведенного с пробой мочи, практически полностью исключает острый панкреатит.

Выводы. Тест Actim™ Pancreatitis эффективен при экспресс-диагностике острого панкреатита, а отрицательный результат теста дает возможность практически полностью исключить острый панкреатит на уровне приемного отделения стационара без применения сложных и дорогостоящих методов лучевой диагностики.

Простота использования и быстрота получения результата делают данный тест чрезвычайно удобным в практике стационаров, особенно на уровне приемных отделений, а также на догоспитальном этапе.

Экспресс-тест «Актим-панкреатитис» в комплексной диагностике больных с острым панкреатитом

Р.Б. Мумладзе, Г.М. Чеченин, С.С. Лебедев, Ю.В. Баранов

(Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, тезисы конференции «Вопросы инфекции военного и мирного времени», 2006: http://www.medicapharm.ru/actim_pancreatitis1)

На кафедре общей, лазерной и эндоскопической хирургии ГОУ ДПО РМАПО на базе хирургических отделений ГКБ им. С.П. Боткина

в период с марта по сентябрь 2006 г. были обследованы 38 пациентов с острым панкреатитом с использованием качественного теста для

экспресс-диагностики острого панкреатита Actim™ Pancreatitis. Все больные поступили в клинику с диагнозом «острый панкреатит». Наряду с традиционными методами исследования, включающими в себя клиническую оценку течения заболевания, стандартные лабораторные исследования (амилаза крови, диастаза мочи), УЗИ, КТ, оценивали диагностическую эффективность использования экспресс-теста Actim™ Pancreatitis для констатации острого панкреатита.

Клинические наблюдения показали, что у 37 из 38 больных острым панкреатитом совпали клинические и традиционные лабораторные данные с результатами экспресс-анализа Actim™ Pancreatitis, что составило чувствительность тес-

та 97 %. Следует отметить эффективность данного теста уже при незначительном повышении уровня амилазы в крови до 250 ЕД, а диастазы в моче — до 128 ЕД. Мы считаем, что получение информации при столь незначительных данных амилазы и диастазы является подтверждением высокой чувствительности данного теста, а если учесть простоту его использования и получение качественного результата в течение 5 мин, то можно утверждать, что он является чрезвычайно эффективным при экспресс-диагностике острого панкреатита. Надо полагать, что тест можно использовать не только в крупных стационарах, но и в условиях поликлиник, имеющих биохимические лаборатории.

Опыт применения теста для определения трипсиногена-2 в диагностике острого панкреатита

Д.А. Корнеев, П.А. Иванов, М.В. Хохряков, А.В. Гришин

(Тезисы ежегодной конференции «Острый панкреатит», НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2007)

Традиционными лабораторными тестами для диагностики острого панкреатита является определение амилазы в моче или сыворотке и липазы в сыворотке крови. Однако оба маркера имеют существенные недостатки. Амилаза присутствует во многих других органах, помимо поджелудочной железы, поэтому чувствительность и специфичность данного маркера ограничены. Тест на сывороточную липазу имеет большую специфичность и чувствительность, чем на амилазу, но и его нельзя назвать идеальным маркером острого панкреатита.

Для ранней диагностики острого панкреатита в последнее время было предложено новый маркер — трипсиноген-2. Трипсин производится ацинарными клетками поджелудочной железы и выделяется в панкреатический сок в качестве профермента трипсиногена. Трипсиноген существует в двух главных изоформах: трипсиноген-1 и трипсиноген-2. Трипсиногены составляют более 19 % всех белков панкреатического сока. В сыворотке обычно выше концентрация трипсиногена-1, но в случае острого панкреатита повышение концентрации трипсиногена-2 более выражено. Из-за более медленной резорбции с мочой выделяется большее количество трипсиногена-2.

Трипсиноген-2 выделяется в мочу в значительных количествах уже на ранней стадии острого панкреатита и, что еще важнее, его уровень остается высоким в течение многих суток и даже недель.

Фирмой Medix Biochemica (Финляндия) был разработан качественный экспресс-тест Actim™

Pancreatitis в виде тест-полосок, основанный на обнаружении повышенной концентрации трипсиногена-2 в моче. Тест основан на иммунохроматографии и выполняется в течение 5 мин. Пороговый уровень теста составляет 50 мкг/л и позволяет выявить даже незначительное повышение уровня трипсиногена-2.

С помощью тест-полосок Actim™ Pancreatitis нами обследованы **20 пациентов с подозрением на острый панкреатит**. Пациенты составили две группы: 1-я (11 человек) — больные с неясным абдоминальным синдромом (боль в животе, многократная рвота, парез кишечника) и холедохолитиазом; 2-я (9 человек) — с закрытой травмой брюшной полости и политравмой. У 19 пациентов исследование проводили в сроки до 48 ч от начала заболевания или травмы, у 1 — на 8-е сутки после травмы. Результаты теста в дальнейшем оценивали по клинической картине, определяли уровни амилазы, проводили динамическое УЗИ и КТ исследования, у 4 больных — аутопсию.

В 1-й группе положительный тест был у 4 из 11 больных: у 3 из них впоследствии диагноз острого панкреатита был подтвержден лабораторными и инструментальными данными; у 1 умершего на аутопсии признаков панкреатита не обнаружено. Тест был отрицательным у 7 больных: у 6 из них в дальнейшем диагноз острого панкреатита был исключен, а у 1 больного с диагнозом обострения хронического рецидивирующего панкреатита отмечалась патогномичная УЗ-картина.

Во 2-й групі тест був позитивним у 8 із 9 постраждалих: у 7 із них в подальшому виявлені характерні ознаки травматичного панкреатиту (у 2 на аутопсії), у 1 умерлого діагноз не підтвердився. Негативний результат тесту був виявлений у 1 пацієнта, якому була проведена дистальна геміпанкреатектомія після травми підшлункової залози. В подальшому у нього відзначалися прояви травматичного панкреатиту в формі інфільтрату та гострих вогнисто-очагових скоплень.

Таким чином, **результати тесту Actim™ Pancreatitis відповідали правильному діагнозу у 16 із 20 хворих (80 %)**, гіпердіагностика гострого панкреатиту була у 2, гіподіагностика — у 2.

Невелика кількість спостережень використання тест-полосок Actim™ Pancreatitis не

дозволяє зробити остаточні висновки про їх діагностичну цінність, однак результати, особливо в групі постраждалих з закритими травмами порожньої порожнини, дозволяють розраховувати на їх ефективність. Особливо важливо, що **тест є скрининговим і виконується впродовж 5–10 хвилин у ліжку хворого, що має очевидні переваги порівняно з тестами на амілазу та ліпазу.** Позитивний результат тесту повинен вказувати на необхідність проведення специфічної антиферментної терапії навіть якщо він помилковий. Це дозволить скоротити час, витрачений на діагностику, і в результаті призведе до зменшення ускладнень та смертності завдяки своєчасному початку специфічної терапії.

Надійний скринінг гострого панкреатиту за допомогою швидкого тесту для визначення трипсиногену-2 в сечі (Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip)

M.-L. Kylänpää-Bäck, E. Kemppainen, P. Puolakkainen, J. Hedström, R. Naarinen, V. Perhoniemi, E. Kivilaakso, A. Korvuo, U. Stenman
(British Journal of Surgery.— 2000.— 87.— P. 49—52)

Мета дослідження: вивчення здатності нового швидкого тесту для визначення трипсиногену-2 (тест-смужки Actim™ Pancreatitis) для діагностики гострого панкреатиту у пацієнтів з гострим абдомінальним синдромом (болем).

Структура дослідження. У дослідженні взяли участь **525 пацієнтів з гострим абдомінальним синдромом (болем)**. Концентрацію трипсиногену-2 визначали і за допомогою кількісного методу. Діагностика та визначення ступеня тяжкості запального процесу в підшлунковій залозі базувалися на показниках підвищення рівня амілази у сечі та сироватці крові, клінічних симптомах та даних контрастної комп'ютерної томографії в динаміці.

У 45 пацієнтів встановлено діагноз гострого панкреатиту. Тест Actim™ Pancreatitis дав позитивний результат у 43 хворих, тобто його **чутливість становила 96 %**. У процесі обстеження 480 хворих з гострим абдомінальним болем не панкреатичного генезу за допомогою тесту Actim™ Pancreatitis отримано 37 хибнопозитивних результатів, що становило **92 % специфічності**.

Пацієнти та методи. У дослідженні, яке проводили від грудня 1997 до квітня 1998 р., взяли

участь 525 пацієнтів лікарні м. Гельсінкі. Всіх пацієнтів госпіталізовано з приводу гострого абдомінального болю, що потенційно був спричинений гострим панкреатитом.

У 45 пацієнтів встановлено діагноз гострого панкреатиту. У 33 причиною хвороби було вживання алкоголю, у 7 — біліарного генезу, в 1 — в результаті прийому медикаментів, у 5 — нез'ясованого походження. Серед пацієнтів було 16 жінок та 29 чоловіків віком 30—81 року. У 29 пацієнтів діагноз встановлено на підставі клінічних даних (біль у надчревіній ділянці, нудота та блювання) в комплексі з підвищеним рівнем амілази (понад 300 МО/л у сироватці та/або вище 2000 МО/л у сечі) та даними КТ або УЗД.

У 15 пацієнтів діагноз встановлено на підставі клінічних даних та підвищеного рівня амілази (понад 900 МО/л у сироватці та/або вище 6000 МО/л у сечі). В одного хворого діагноз гострого панкреатиту підтверджено лише даними КТ без визначення амілази. У пацієнтів з незначним підвищенням рівня амілази (300—900 МО/л у сироватці та 2000—6000 МО/л у сечі) та з болем у животі діагноз панкреатиту було заперечено або

проведено повторне визначення амілази, а також клінічний огляд та радіологічне дослідження.

Діагноз гострого панкреатиту тяжкого ступеня встановлювали відповідно до класифікації симптомів у Атланті (1992 р.). Заперечення діагнозу гострого панкреатиту у 480 пацієнтів з абдомінальним болем іншої (незалежної від підшлункової залози) етіології ґрунтувалося на даних клінічних, радіографічних, ендоскопічних та хірургічних методів дослідження.

Концентрацію трипсиногену-2 визначали як тест-смужками, так і за допомогою кількісного імуноензимометричного дослідження на базі виробника. Зразки зберігали при температурі до 20 °С до моменту кількісного дослідження.

Результати. У дослідженні взяли участь 244 жінки та 281 чоловік віком 16–90 років. У 45 з 525 пацієнтів діагностовано гострий панкреатит. Тест Actim™ Pancreatitis дав позитивний результат у 43 хворих (чутливість 96 %). Також отримано 2 хибнонегативних результати, причиною яких стала низька концентрація трипсиногену-2 у зразках (до 50 мкг/л), що підтвердило кількісне дослідження. В обох пацієнтів був гострий панкреатит легкого ступеня тяжкості. В одному випадку причиною хвороби був алкоголь, у другому причину не встановлено. Контрольна група з 37 хворих з абдомінальним болем непанкреатичного генезу продемонструвала позитивні результати тесту. Відповідно специфічність тесту сягає 92 %. Важливо зауважити, що **показник негативних прогностичних результатів, за даними дослідження, становив 99,6 %.**

Із 45 пацієнтів у 9 був тяжкий перебіг гострого панкреатиту. Позитивний результат у разі використання тест-смужок засвідчив чутливість 100 %. У одного пацієнта з тяжкою формою хвороби, підтвердженою КТ, не спостерігалось зростання рівня амілази, тоді як рівень трипсиногену-2 у сечі був різко підвищений (2330 мкг/л), що підтвердилося позитивним результатом тесту Actim™ Pancreatitis.

Середня концентрація трипсиногену-2 в сечі у пацієнтів з гострим панкреатитом була 1030 мкг/л (діапазон 11,5–48 800 мкг/л); у пацієнтів з абдомінальним болем іншого генезу – 1,5 мкг/л (діапазон 0–4500 мкг/л). Чутливість та специфічність кількісного аналізу визначення трипсиногену-2 у сечі становила 91 та 92 % відповідно. Показники трипсиногену-2 у сечі були значно вищими у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту (в середньому 5640 мкг/л; діапазон 1010–48 800 мкг/л), ніж у пацієнтів з легкою клінікою (649 мкг/л; діапа-

зон 11,5–44 300 мкг/л). Середня концентрація трипсиногену-2 в сечі у 9 пацієнтів з гострим панкреатитом тяжкого ступеня була приблизно в 9 разів вищою, ніж у пацієнтів з легким перебігом. У 37 пацієнтів, що продемонстрували хибнопозитивний результат тест-смужок, середня концентрація трипсиногену-2 в сечі була 138 мкг/л (діапазон 35,5–4500 мкг/л), кашпарівень становив 0,86, що демонструє задовільний збіг показників тест-смужок та кількісного методу.

Обговорення. Новий тест Actim™ Pancreatitis дає змогу досить точно визначити діагноз гострого панкреатиту. Його **чутливість (96 %) дещо вища, ніж показника оригінального тесту (94 %); специфічність тесту дещо нижча (92 %) від оригінального (95 %).** **Висока специфічність тесту відображається дуже високим рівнем негативних прогностичних результатів, що становить понад 99 %.** До скринінг-тесту переваг належить також здатність виявляти пацієнтів з тяжкими формами хвороби, оскільки спостерігається чітка кореляція між кількістю вивільненого в кровоплин трипсиногену-2 та тяжкістю гострого панкреатиту. Ймовірно, поясненням високої клінічної чутливості тест-смужок є стрімке зростання рівня трипсиногену-2 у сечі при гострому панкреатиті.

Загалом спостерігається досить висока кореляція між результатами тест-смужок та кількісним методом визначення трипсиногену-2 у сечі, що наголошує на доцільності використання згаданого тесту. Незначні розбіжності між вказаними вище методами визначення показника можна пояснити зберіганням зразків замороженими перед проведенням кількісного методу, частковою активацією трипсиногену-2 або руйнуванням, формуванням комплексу між трипсином та його інгібіторами, що могло статися в процесі зберігання.

Неінвазивний простий швидкий скринінговий тест сприятиме зниженню кількості неправильно встановлених діагнозів гострого панкреатиту в критичних ситуаціях.

Висновок. Негативний результат тесту Actim™ Pancreatitis заперечує діагноз гострого панкреатиту з високою ймовірністю. Позитивні результати свідчать про потребу в подальшій діагностиці хвороби, а саме в застосуванні інших методів визначення ферментів залози та/або радіологічного дослідження. Тест є простим та зручним у використанні, має чітку інтерпретацію. Його доцільно використовувати у медичних закладах у разі недостатності лабораторних методів діагностики.

Список літератури

1. Атанов Ю.П. Гнойный панкреатит // Хирургия.— 1997.— № 8.— С. 20—24.
2. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология.— СПб: Деан, 2000.— 476 с.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) // Хирургия Consilium Medicum (приложение).— 2000.— № 7, Т. 2.— С. 34—39.
4. Bradley E. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Georgia, 11—13 September, 1992 // Arch Surg.— 1993.— 128.— P. 586—590.
5. Clavien P.-A., Robert J., Meyer P. et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination // Ann Surg.— 1989.— 210.— P. 614—20.
6. D'Egidio A., Schein M. Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection // Br. J. Surg.— 1991.— 78.— P. 133—137.
7. Elman R., Arneson N., Graham E.A. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study // Arch. Surg.— 1929.— 19.— P. 943—967.
8. Figarella C., Amouric M., Guy-Crotte O. Enzyme activation and liberation: intracellular/extracellular events. In: Beger H.G., Buchler M., eds. Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management.— Berlin: Springer, 1987.— P. 53—60.
9. Hedstrom J., Haglund C., Haapiainen R., Stenman U.-H. Serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha (I)-antitrypsin complex in malignant and benign digestive-tract diseases. Preferential elevation in patients with cholangiocarcinomas // Br. J. Cancer.— 1996.— 66.— P. 326—331.
10. Hedstrom J., Korvuo A., Kenkimaki P. et al. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis // Lancet.— 1995.— 347.— P. 729—731.
11. Hedstrom J., Sainio V., Kempainen E. et al. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients // BMJ.— 1996.— 313.— P. 333—337.
12. Hedstrom J., Sainio V., Kempainen E. et al. Urine trypsinogen-2 as a marker of acute pancreatitis // Clin. Chem.— 1996.— 42.— P. 685—690.
13. Ikonen O., Koivunen E., Hurme M. et al. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen-1 and 2 in serum reveal preferential elevation of trypsinogen-2 in pancreatitis // J. Lab. Clin. Med.— 1990.— 115.— P. 712—718.
14. Kempainen E.A., Hedstrom J.I., Puolakkainen P.A. et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis // N. Engl. J. Med.— 1997.— 336.— P. 1788—1793.
15. Kivisaari L., Somer K., Standertskjold-Nordenstani C.-G. et al. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography // Scand. J. Gastroenterol.— 1983.— 18.— P. 39—41.
16. Landis J.R., Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data // Biometrics.— 1977.— 33.— P. 159—174.
17. Le Moine O., Devaster J.-M., Deviere J. et al. Trypsin activity. A new marker in acute alcoholic pancreatitis // Dig. Dis. Sci.— 1994.— 39.— P. 2634—2638.
18. London N.J., Neoptolemos J.P., Lavelle J. et al. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study // Br. J. Surg.— 1989.— 76.— P. 268—272.
19. Malfertheiner P., Kemmer T.P. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis // Hepatogastroenterology.— 1991.— 38.— P. 97—100.
20. Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis // N. Engl. J. Med.— 1994.— 330.— P. 1198—1210.
21. Wilson C., Imrie C.W., Carter D.C. Fatal acute pancreatitis // Gut.— 1988.— 29.— P. 782—788.

**Матеріали підготовлені відділом маркетингу
компанії «Фармаско»**