

- Transl Med. – 2016. – 14(1). – P. 246. doi: 10.1186/s12967-016-0998-2.
5. Li L. Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for Articular Cartilage Defects / L. Li, X. Duan, Z. Fan, L. Chen, F. Xing, Z. Xu, Q. Chen, Z. Xiang // *Sci Rep.* – 2018. – 8(1). – 9900. doi:10.1038/s41598-018-27737-y
6. Mak J. Intra-articular injection of synovial mesenchymal stem cells improves cartilage repair in a mouse injury model. J. Mak, C. L. Jablonski, C. A. Leonard, J. F. Dunn, E. Raharjo, J. R. Matyas, J. Biernaskie, R. J. Krawetz // *Sci Rep.* – 2016. – 6. – P. 23076. doi: 10.1038/srep23076
7. Satué, M. Intra-articularly injected mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration, but do not permanently engraft in distant organs / M. Satué, C. Schüler, N. Ginner, R. G. Erben // *Scientific reports.* – 2019. – 9 (1). – 10153. doi:10.1038/s41598-019-46554-5
8. Wang Y. Mesenchymal Stem Cells for Treating Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis / Y. Wang, M. Yuan, Q.-Y. Guo, S.-B. Lu, J. Peng // *Cell Transplant.* – 2015. – 24. – P.1661–1678.
9. Yamasaki S. Effect of the direct injection of bone marrow mesenchymal stem cells in hyaluronic acid and bone marrow stimulation to treat chondral defects in the canine model / S. Yamasaki, Y. Hashimoto, J. Takigami, S. Terai, H. Mera, H. Nakamura // *Regenerative Therapy.* – 2015. – 2. P. 42–48.
10. Yang X. Intraarticular Injection of Allogenic Mesenchymal Stem Cells has a Protective Role for the Osteoarthritis / X. Yang, T. Y. Zhu, L. C. Wen, Y. P. Cao, C. Liu, Y. P. Cui, Z. C. Meng, H Liu // *Chin Med J (Engl).* – 2015. – 128(18). – P. 2516-2523. doi: 10.4103/0366-6999.164981

**Avdosiev Yu. V.**

*Doctor of medical sciences, Head of the X-ray Surgery Department  
State Institution “Zaytsev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine”,  
Kharkiv, Ukraine*

**Pankiv K. M.**

*assistant of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery  
National Pirogov Memorial Medical University,  
Vinnytsia, Ukraine*

**Ustymenko O.S.**

*assistant of the Department of Human Anatomy  
Bogomolets National Medical University  
Kyiv, Ukraine*

#### **SEVERITY PREDICTION AND COMPLICATIONS RISK IN PATIENTS WITH ACUTE ALIMENTARY PANCREATITIS TAKING ACCOUNT OF GENE PRSS1 POLYMORPHISM**

**Авдос'єв Юрій Володимирович**

*доктор медичних наук, завідувач рентгенохірургічним відділенням  
ДУ “Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України”,  
Харків, Україна*

**Паньків Катерина Михайлівна**

*асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії  
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова,  
Вінниця, Україна*

**Устименко Олена Сергіївна**

*асистент кафедри анатомії людини  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*

#### **ПРОГНОЗУВАННЯ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ АЛІМЕНТАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PRSS1**

**Summary.** 70 patients with acute alimentary pancreatitis, 48 (68.57 %) men and 22 (31.43 %) women were examined. Mean age 45.4±13.87 years. By analyzing genetically determined factors, a significantly higher frequency of mutational status of the PRSS1 gene was established in patients with severe acute pancreatitis (p = 0.01) and complicated course (p = 0.04). The predicted higher chances of forming a severe course in patients with the presence of mutation of the PRSS1 gene (OR = 3.70; CI (1.35-10.13), p=0.008), and its absence are associated with a reduced risk of complications (OR = 0.16; CI (0.03-0.85), p=0.01). The study proved the high informativeness of the identification of the mutational status of the PRSS1 gene in patients with acute alimentary pancreatitis regarding the prediction of the inflammatory process severity and the risk of developing a complicated course.

**Анотація.** Обстежено 70 хворих з гострим аліментарним панкреатитом, 48 (68,57 %) чоловіків та 22 (31,43 %) жінок. Середній вік  $45,4 \pm 13,87$  років. Шляхом аналізу генетично детермінованих факторів встановлено достовірно вищу частоту мутаційного статусу гена PRSS1 у пацієнтів з важкими формами гострого панкреатиту ( $p=0,01$ ) та ускладненим перебігом ( $p=0,04$ ). Доведено прогнозовано вищі шанси формування важкого перебігу у пацієнтів за наявності мутації гена PRSS1 (OR=3,70; CI (1,35-10,13),  $p=0,008$ ), а її відсутність асоційована зі знизеними ризиком розвитку ускладнень (OR=0,16; CI (0,03-0,85),  $p=0,01$ ). В результаті дослідження доведено високу інформативність ідентифікації мутаційного статусу гена PRSS1 у пацієнтів з гострим аліментарним панкреатитом щодо прогнозування важкості перебігу запального процесу та ризику розвитку ускладненого перебігу.

*Key words:* acute alimentary pancreatitis, polymorphic variants of PRSS1 gene, mutational status of PRSS1 gene, complicated course, severity.

*Ключові слова:* гострий панкреатит аліментарного генезу, поліморфні варіанти гена PRSS1, мутаційний статус гена PRSS1, ускладнений перебіг, ступінь важкості.

**Постановка проблеми.** Проблема діагностики, вибору методу лікування та профілактики гострого аліментарного панкреатиту є однією з найбільш складних та актуальних в сучасній ургентній абдомінальній хірургії [3, 4, 10]. Значний інтерес науковців та практичних лікарів обумовлений неухильним зростанням частоти випадків гострого панкреатиту аліментарного генезу та його деструктивних форм зокрема [2, 11]. Обрання оптимальної тактики лікування та попередження розвитку ускладнень можливі лише на основі ранньої діагностики захворювання, визначення його форми та глибини деструктивних змін в залозі. Необхідним є ретельне загальноклінічне обстеження пацієнта та оцінка структурно-функціонального стану підшлункової залози. Відсутність доведених клініко-лабораторних критеріїв ранньої діагностики форми, прогнозування важкості перебігу та розвитку ускладнень гострого аліментарного панкреатиту привертає особливу увагу та виводить проблему в ряд тих, що потребують першочергового вирішення [5, 7, 12].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Одним із найбільш сучасних методів вивчення особливостей перебігу гострого панкреатиту є дослідження генетично детермінованих факторів. На сьогодні уже ідентифіковано ряд мутацій, які обумовлюють схильність до розвитку гострого панкреатиту [6, 8]. Найпоширенішою є мутація в гені катіонного трипсиногену – PRSS1, частота ідентифікації якої становить 68-81 % у хворих із запальними захворюваннями підшлункової залози. Ген PRSS1 забезпечує синтез основної складової загального трипсиногену підшлункової залози – трипсиногену 1. Доведено, що мутація в гені PRSS1 полегшує процес аутоактивації трипсина в підшлунковій залозі [8, 9]. Внаслідок мутації трипсиноген стає стійким до аутолізу і підлягає більш легкій аутоактивації, що провокує розвиток генетично обумовленого гострого панкреатиту.

Пенетрантність гена становить 80 %, що свідчить про відсутність клінічних проявів панкреатиту у 20 % осіб з ідентифікованою мутацією гена [6, 9]. Таким чином, існують додаткові генетично детерміновані фактори, які володіють протективними властивостями у функціонуванні залози. Доведений зв'язок наявності мутації в гені PRSS1 з частими

рецидивуючими атаками гострого панкреатиту, підвищеним ризиком розвитку хронічного панкреатиту, панкреатичного паренхіматозного кальцифікування та раку підшлункової залози [1, 8].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Значення генетичних чинників у розвитку запального процесу в підшлунковій залозі описано в численних роботах, однак зв'язок мутаційного статусу з урахуванням важкості перебігу та розвитком ускладнень залишається невивченим. Прогнозування важкості перебігу гострого аліментарного панкреатиту на ранніх етапах дозволить попередити розвиток ускладнень та знизити частоту незадовільних результатів лікування. Таким чином, визначення ролі мутаційного статусу в якості предиктора важкого чи ускладненого перебігу гострого панкреатиту є актуальним та потребує подальшого вивчення.

**Ціль статті.** Визначити роль поліморфізму гену PRSS1 у прогнозуванні ступеня важкості та розвитку ускладненого перебігу гострого панкреатиту аліментарного генезу.

**Викладення основного матеріалу.** Проведено комплексне обстеження 70 хворих з гострим аліментарним панкреатитом, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова за період 2014–2017 років. Середній вік обстежених становив  $45,4 \pm 13,87$  років. У досліджувану групу включено 48 (68,57 %) чоловіків та 22 (31,43 %) жінок. Діагностичні етапи і тактика лікування усіх пацієнтів групи відповідали вимогам клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з гострим панкреатитом, згідно наказу МОЗ України N 297 від 02.04.2010 р.

З урахуванням важкості перебігу гострого аліментарного панкреатиту серед обстежених було сформовано 3 групи – у більшості – 34 (48,57 %) хворих встановлено важкий перебіг гострого панкреатиту, у 25 (35,72 %) – середній ступінь важкості, ще у 11 (15,71 %) – легкий. Додатково було сформовано групи з урахуванням наявності ускладнень. Важкість перебігу гострого панкреатиту та наявність ускладнень встановлювали з допомогою класифікації Атланта

(2012 р.) [3]. Ускладнений перебіг гострого панкреатиту зафіксовано у переважної більшості – 59 (84,29 %) хворих групи, у решти – 11 (15,71 %) пацієнтів перебіг мав неускладнений характер. В структурі ускладнень найвищу частоту мали місцеві асептичні ускладнення, які зафіксовано у 59 (84,29 %) пацієнтів, у 35 (50,0 %) хворих встановлено місцеві гнійні ускладнення, ще у 3 (4,29 %) місцеві вторинні ускладнення. Системні ускладнення спостерігалися у 31 (44,29 %) обстеженого групи.

Усім пацієнтам обстежуваної групи було виконано визначення поліморфних алелей генів PRSS1. Геномна ДНК екстрагувалась із мононуклеарів периферичної крові з

використанням набору для виділення ДНК Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США) згідно інструкції виробника. Для ідентифікації поліморфних алелей гена PRSS1 використовували ампліфікацію відповідної ділянки гену методом алель-специфічної ПЛР (паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів) в режимі реального часу з використанням комплексу реагентів за методикою SNP-експрес-РВ (Літех, РФ). Ампліфікацію проводили на приладі “iCycler IQ5 (BioRad, США). Режим ампліфікації: 930С, 1 хв; 35 циклів: 930С, 10 с.; 640С, 10 с.; 720С, 20 с.

Таблиця 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1 У ПАЦІЄНТІВ З  
УРАХУВАННЯМ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО АЛІМЕНТАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Генетичний статус	Ступінь важкості			р
	легкий	середній	важкий	
RR	9 (81,82 %)	14 (56,0 %)	11 (32,35 %)	0,01*
RH	2 (18,18 %)	10 (40,0 %)	11 (32,35 %)	0,44
HH	0	1 (4,0 %)	12 (35,30 %)	0,002*
RH+ HH	2 (18,18 %)	11 (44,0 %)	23 (67,65 %)	0,01*

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при  $p < 0,05$ .

Шляхом аналізу генетично детермінованих факторів відсутність мутації гена PRSS1 (R122R) зустрічалася у більшості хворих з легким – 9 (81,82 %) та середнім ступенем важкості – 14 (56,0 %) та у 11 (32,35 %) пацієнтів з важким перебігом (табл. 1). При порівнянні частотних показників встановлено достовірну відмінність між результатами ( $p = 0,01$ ). Гомозиготні та гетерозиготні мутації PRSS1 (R122H), (H122H) зустрічалися у більшості пацієнтів з важким – 23 (67,65 %) та середнім ступенем важкості – 11 (44,0 %) гострого панкреатиту та у 2 (18,18 %) хворих з легким перебігом, різниця між показниками статистично значима ( $p = 0,01$ ). Крім того, у пацієнтів з важким перебігом з достовірно вищою частотою

зустрічалася гетерозиготна мутація PRSS1 (H122H) ( $p = 0,002$ ).

В подальшому оцінювали частоту мутаційного статусу у групах пацієнтів з урахуванням розвитку ускладнень (табл. 2). У більшості хворих з неускладненим перебігом гострого панкреатиту – 9 (81,82 %) мутації гена PRSS1 (R122R) не зустрічалися, відсутність мутації даного гену спостерігалася і у 25 (42,37 %) пацієнтів з ускладненим перебігом, відмінність між показниками статистично значима ( $p = 0,04$ ). Гомозиготні та гетерозиготні мутації PRSS1 (R122H), (H122H) зустрічалися у більшості пацієнтів з ускладненим перебігом гострого панкреатиту – 34 (57,63 %) та у 2 (18,18 %) хворих з легким перебігом, різниця між показниками статистично значима ( $p = 0,04$ ).

Таблиця 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1 У ПАЦІЄНТІВ З  
УРАХУВАННЯМ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО АЛІМЕНТАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Генетичний статус	Перебіг захворювання		р
	неускладнений	ускладнений	
RR	9 (81,82 %)	25 (42,37 %)	0,04*
RH	2 (18,18 %)	21 (35,59 %)	0,37
HH	0	13 (22,04 %)	0,25
RH+ HH	2 (18,18 %)	34 (57,63 %)	0,04*

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при  $p < 0,05$ .

Наявність гомозиготних та гетерозиготних мутацій PRSS1 (R122H), (H122H) асоційована з достовірно вищим ризиком розвитку важкого перебігу гострого панкреатиту (OR = 3,70; CI (1,35-10,13),  $p = 0,008$ ) та нижчими шансами формування легкого перебігу (OR = 0,16; CI (0,03-0,85),  $p = 0,01$ ) (табл. 3). У пацієнтів з відсутністю мутацій в гені PRSS1 (R122R) встановлено достовірно вищий

ризик легкого перебігу гострого аліментарного панкреатиту (OR = 6,12; CI (1,18-31,75),  $p = 0,01$ ) та нижчі шанси розвитку важких форм (OR = 0,27; CI (0,10-0,74),  $p = 0,008$ ). Наявність гомозиготних мутацій PRSS1 (H122H) пов'язана зі зниженням ризику розвитку середнього ступеня важкості (OR = 0,12; CI (0,01-0,98),  $p = 0,01$ ) та вищими шансами формування гострого

панкреатиту важкого ступеня важкості (OR = 19,09; CI (2,23-163,37), p = 0,0002).

Таблиця 3

**ПРОГНОЗУВАННЯ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО АЛІМЕНТАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1**

Генетичний статус	Ступінь важкості					
	легкий		середній		важкий	
	OR	p	OR	p	OR	p
RR	6,12 (1,18-31,75)	0,01*		0,35	0,27 (0,10-0,74)	0,008*
RH		0,24		0,35		0,93
HH		0,02*	0,12 (0,01-0,98)	0,01*	19,09 (2,23-163,37)	0,0002*
RH, HH	0,16 (0,03-0,85)	0,01*		0,35	3,70 (1,35-10,13)	0,008*

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при p<0,05.

Відсутність мутацій гена PRSS1 асоційована зі зниженням ризику розвитку місцевих ускладнень (OR = 0,16; CI (0,03-0,85), p = 0,01) – перитоніту (OR = 0,19; CI (0,04-0,97), p = 0,02), плевриту (OR = 0,19; CI (0,04-0,97), p = 0,02), панкреатичного скупчення (OR = 0,27; CI (0,07-0,95), p=0,03),

гострого панкреатичного та пара панкреатичного некрозу (OR = 0,16; CI (0,03-0,85), p = 0,01). Підвищений ризик плевриту зафіксовано у пацієнтів з гомозиготною мутацією PRSS1(H122H) (OR = 5,31; CI (1,28-22,13), p = 0,02).

Таблиця 4

**ЗАГАЛЬНИЙ РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ТА РИЗИК МІСЦЕВИХ АСЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО АЛІМЕНТАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1**

Ускладнення	Поліморфні варіанти					
	RR		RH		HH	
	OR	p	OR	p	OR	p
Ускладнення	0,16 (0,03-0,85)	0,01*		0,24		0,03*
Місцеві	0,16 (0,03-0,85)	0,01*		0,24		0,03*
Перитоніт	0,19 (0,04-0,97)	0,02*		0,11		0,44
Плеврит	0,19 (0,04-0,97)	0,02*		0,79	5,31 (1,28-22,13)	0,02*
Панкреатичне скупчення	0,27 (0,07-0,95)	0,03*		0,10		0,46
Гострий некроз	0,16 (0,03-0,85)	0,01*		0,24		0,03*
Псевдокіста		0,15		0,27		0,65
Панкреатогенний ЦД		0,004		0,08		0,36

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при p<0,05.

Достовірно вищі шанси формування місцевих гнійних ускладнень гострого панкреатиту, таких як гнійний перитоніт (OR = 4,03; CI (1,09-14,93), p = 0,04), абсцеси черевної порожнини (OR = 7,29; CI (1,79-29,70), p = 0,005), нагноєння псевдокісти (OR = 8,28; CI (1,78-38,54), p = 0,006) зафіксовано у пацієнтів з гомозиготною мутацією PRSS1 (H122H)

(табл. 5). У хворих з гострим аліментарним панкреатитом відсутність мутацій гена PRSS1 достовірно знижує шанси розвитку гнійного перитоніту (OR = 0,17; CI (0,04-0,69), p = 0,005) та нагноєння псевдокісти (OR = 0,11; CI (0,01-0,94), p=0,01).

**РИЗИК РОЗВИТКУ МІСЦЕВИХ ГНІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1**

Ускладнення	Поліморфні варіанти					
	RR		RH		HH	
	OR	p	OR	p	OR	p
Інфіковані скупчення		0,0007		0,07		0,18
Відмежовані некрози						
Гнійний перитоніт	0,17 (0,04-0,69)	0,005*		0,30	4,03 (1,09-14,93)	0,04*
Абсцеси		0,07		0,52	7,29 (1,79-29,70)	0,005*
Емпієма плеври		0,94		0,98		0,90
Флегмона		0,37		0,11		0,34
Нагноєна псевдокіста	0,11 (0,01-0,94)	0,01*		0,97	8,28 (1,78-38,54)	0,006*

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при  $p < 0,05$ .

У пацієнтів досліджуваної групи не встановлено підвищеного ризику формування місцевих вторинних ускладнень гострого аліментарного панкреатиту з урахуванням

поліморфних варіантів гена PRSS1, що обумовлено низькою частотою даного виду ускладнень в обстежених (табл. 6).

Таблиця 6

**РИЗИК РОЗВИТКУ МІСЦЕВИХ ВТОРИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1**

Ускладнення	Поліморфні варіанти					
	RR		RH		HH	
	OR	p	OR	p	OR	p
Гостра кровотеча		0,25		0,37		0,06
Нориці		0,97		0,20		0,31
Арозивна кровотеча		1,0		1,0		1,0

Відсутність мутацій гена PRSS1 достовірно знижує шанси розвитку системних ускладнень гострого аліментарного панкреатиту (OR = 0,23; CI (0,08-0,64),  $p = 0,003$ ) – синдрому системної запальної відповіді (OR = 0,17; CI (0,05-0,58),  $p = 0,002$ ) та поліорганної недостатності (OR = 0,14; CI (0,03-0,72),  $p = 0,006$ ). У пацієнтів з гетерозиготною мутацією гена PRSS1 встановлено підвищений

ризик розвитку синдрому поліорганної недостатності (OR = 4,48; CI (1,24-16,21),  $p = 0,02$ ), а гомозиготні носії мутації мають вищі шанси розвитку синдрому системної запальної відповіді (OR = 3,95; CI (1,10-14,15),  $p = 0,03$ ), синдрому органної недостатності (OR = 8,00; CI (1,48-43,14),  $p = 0,02$ ) та системних ускладнень в цілому (OR = 5,71; CI (1,38-23,72),  $p = 0,008$ ).

Таблиця 7

**РИЗИК РОЗВИТКУ СИСТЕМНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА PRSS1**

Ускладнення	Поліморфні варіанти					
	RR		RH		HH	
	OR	p	OR	p	OR	p
Системні	0,23 (0,08-0,64)	0,003*		0,35	5,71 (1,38-23,72)	0,008*
Синдром системної запальної відповіді	0,17 (0,05-0,58)	0,002*		0,18	3,95 (1,10-14,15)	0,03*
Синдром органної недостатності	0,15 (0,02-1,39)	0,04		0,80	8,00 (1,48-43,14)	0,02*
Синдром поліорганної недостатності	0,14 (0,03-0,72)	0,006*	4,48 (1,24-16,21)	0,02*		0,65

\*Примітка. Встановлено достовірну відмінність показників при  $p < 0,05$ .

**Висновки:**

1. Встановлено достовірно вищу частоту мутаційного статусу гену PRSSI у хворих з важкими формами гострого аліментарного панкреатиту та за наявності ускладнень.
2. Доведено високу інформативність ідентифікації мутаційного статусу генів PRSSI у пацієнтів з гострим панкреатитом аліментарного генезу щодо оцінки важкості запального процесу та ризику формування ускладнень.
3. Таким чином, визначення мутаційного статусу є надійним та точним критерієм прогнозування ступеня важкості та визначення ускладненого перебігу гострого панкреатиту.

**Список літератури:**

1. Borowitz M. J. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. / M. J. Borowitz, B. L. Wood, M. Devidas // *Blood*. – 2015. – 126. – p. 964–971.
2. Dumnicka, P. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. / P. Dumnicka, D. Maduzia, P. Ceranowicz, R. Olszanecki, R. Drożdż, B. Kuśnierz-Cabala // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – 18. – 2. – p. 354. doi:10.3390/ijms18020354
3. Greenberg J. A. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J. A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer, J. Marshall, J. O. Friedrich, A. Nathens, N. Coburn, G. R. May, E. Pearsall, R. S. McLeod // *Can J Surg*. – 2016. – 59. – 2. – p. 128–140. doi: 10.1503/cjs.015015. PMID: 27007094; PMCID: PMC4814287.
4. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. / F. Karakayali // *World J Gastroenterol*. – 2014. – 20. – 37. – p. 13412–13423.
5. Leppkes M. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. / M. Leppkes, C. Maueröder, S. Hirth, S. Nowecki, C. Günther, U. Billmeier, S. Paulus, M. Biermann, L. E. Munoz, M. Hoffmann // *Nat. Commun.* – 2016. – 7. с. 10973. doi: 10.1038/ncomms10973.
6. Liu C. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Pancreatitis in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. / C. Liu, W. Yang, M. Devidas, C. Cheng, D. Pei, C. Smith, M. V. Relling // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2016. – 34. – 18. – p. 2133–2140. doi:10.1200/JCO.2015.64.5812
7. Merza M. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis / Merza M., Hartman H., Rahman M., Hwaiz R., Zhang E., Renström E., Luo L., Mörgelin M., Regner S., Thorlacius H. // *Gastroenterology*. – 2015. – 149. с. 1920–1931. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.026.
8. Mounzer R. Genetics of acute and chronic pancreatitis / R. Mounzer, D. C. Whitcomb // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2013. – 29. – p. 544–551.
9. Shah, A. P. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management / A. P. Shah, M. M. Mourad, S. R. Bramhall // *Journal of inflammation research*. – 2018. – 11. – p. 77–85. doi:10.2147/JIR.S135751
10. Werner J. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. / J. Werner, S. Uhl, W. Feuerbach, M. Buchler // *Gut*. – 2005. – 54. – 3. – p. 426–436.
11. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology*. – 2013. – 144. p. 1252–1261.
12. Yang Z. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. / Z. Yang, X. Meng, P. Xu // *J. Cell. Mol. Med*. – 2015. – 19. – с. 2513–2520. doi: 10.1111/jcmm.12639.