

# ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ершов А.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Орлов Ю.П.,  
Рейс А.Б.

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

**Резюме.** Дана иммунологическая характеристика фагоцитарной активности и клеточного звена системы иммунитета у 112 больных острым деструктивным панкреатитом с гнойными осложнениями (группа II) и без таковых (группа I). Оценивался субпопуляционный состав лимфоцитов, фагоцитарная активность лейкоцитов, содержание интерферона- $\gamma$  и циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что при панкреонекрозе формируется вторичный иммунодефицит смешанного генеза. Выявлены отдельные признаки, характерные для недостаточности компонентов иммунной системы и отсутствия резервных возможностей клеточного звена иммунитета уже на 3-и сутки болезни.

*Ключевые слова:* панкреонекроз, вторичный иммунодефицит, фагоцитарная активность.

*Ershov A.V., Dolgikh V.T., Dolgikh T.I., Orlov, Yu.P., Reis B.A.*

## FEATURES OF SECONDARY IMMUNE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

**Abstract.** Immunological characteristics of phagocytic activity and cellular immunity are presented for 112 patients with acute destructive pancreatitis with suppurative complications (group I), *versus* non-septic cases. We evaluated lymphocyte subpopulation profiles, phagocytic activity of leukocytes, serum levels of interferon- $\gamma$  and circulating immune complexes. A mixed-type secondary immune deficiency was shown to develop in pancreatic necrosis. Distinct signs typical to immune deficiency, as well as lack of cellular immune potential were evident as soon as by day 3 of the disease. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 6, pp 549-554)

*Keywords:* pancreatic necrosis, secondary immune deficiency, phagocytic capacity

## Введение

В настоящее время больные с острым панкреатитом, по данным различных авторов, составляют в среднем 10% от общего числа пациентов хирургических стационаров [6]. Четверть данных пациентов имеет тяжелое течение заболевания, которое в 20-30% случаев заканчивается летальным исходом [10]. В 80% случаев причиной смер-

ти являются инфекционные осложнения [11]. Если же принимать во внимание инфицированные формы тяжелого острого панкреатита, то летальность колеблется от 22 до 90% [5].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, до сих пор остаются дискуссионными вопросы иммунокоррекции, детоксикационной терапии с применением эффективных методов, нутритивной поддержки и многие другие [1, 12, 15]. Отмечена неоднозначная роль различных компонентов иммунной системы в возникновении, развитии и утяжелении инфицированных форм острого панкреатита [4].

**Цель работы** – изучить фагоцитарную активность и нарушение клеточного звена иммунитета у больных с острым деструктивным панкреатитом.

### Адрес для переписки:

Ершов Антон Валерьевич, врач клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации  
644079, г. Омск, ул. Новосибирская, 173-2.  
E-mail: glava-ershovy@mail.ru

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 132 человека, в том числе 78 мужчин (59%) и 54 женщины (41%) в возрасте от 23 до 56 лет (средний возраст  $35,6 \pm 3,3$  года). Группа I была представлена 55 пациентами (26 женщин в возрасте  $40,8 \pm 5,1$  лет и 29 мужчин в возрасте  $35,1 \pm 6,2$ ) с острым тяжелым панкреатитом без гнойных осложнений. Пациенты этой группы получали антибактериальную, обезболивающую и детоксикационную (плазмаферез и непрямое электрохимическое окисление крови с помощью натрия гипохлорита) терапию, 12 пациентам были проведены «малые» дренирующие операции. Летальных исходов в группе не наблюдалось. В группу II включено 57 больных (20 женщин в возрасте  $32,1 \pm 1,1$  лет и 37 мужчин в возрасте  $33,3 \pm 7,1$ ) острым тяжелым панкреатитом с гнойными осложнениями (гнойным перитонитом, абсцессами и флегмонами мягких тканей, сепсисом). Пациенты с осложненным течением острого панкреатита исходно получали ту же консервативную терапию, что и в группе I. Хирургическое вмешательство проведено у 50 пациентов (87,7%); умерло 20 (35%) больных.

В исследование включены только пациенты, у которых диагноз острого панкреатита на момент поступления был установлен на основании клинических и лабораторных данных, результатов ультразвукового исследования, компьютерной томографии и лапароскопии. Инфицированность некротических зон и жидкостных парапанкреатических образований оценивали по клинической картине и результатам бактериологических исследований биоматериала. Тяжесть основного заболевания подтверждалось наличием клинико-лабораторных критериев (табл. 1), рекомендованных Санкт-Петербургским НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [8].

Все больные находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 и Клинического медико-хирургического центра г. Омска в период 2010-2012 гг. Основными причинами, вызвавшими развитие острого панкреатита, явились заболевания внепеченочных желчных протоков, злоупотребление алкоголем и нарушение диеты (табл. 2). В исследование исходно не включались пациенты с изначально имевшейся хронической сердечно-легочной патологией в фазе декомпенсации, хроническими заболеваниями почек и печени, онкологической патологией, сахарным диабетом и ожирением III-IV степени.

В контрольную группу (III) вошло 20 практически здоровых лиц, из них 12 мужчин (59%) в возрасте  $31,4 \pm 2,2$  и 8 женщин (41%) в возрасте  $32,3 \pm 1,8$  лет без соматической патологии, являющихся непостоянными и постоянными донорами крови. Забор крови для исследования проводился непосредственно в день сдачи крови в условиях Городской станции переливания крови с соблюдением существующих асептики и антисептики.

Всем больным при обращении, а также на 3-и сутки наряду с клиническими исследованиями были проведены иммунологические исследования. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе «CYTOMICS FC-500» с помощью коммерческих моноклональных антител компании «Beckman Coulter» (США). Для оценки нарушений клеточного звена иммунитета рассчитывали иммунорегуляторный (ИРИ =  $CD4^+abc./CD8^+abc.$ ) и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс ( $лТл$ -индекс = лейкоциты/ $CD3^+abc.$ ) [7].

Активность фагоцитов определяли путем подсчета фагоцитоза частиц латекса, а также с помощью проточной цитометрии – по уровню экспрессии HLA-DR на  $CD14^+$  клетках.  $O_2$ -

**ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

Основные признаки тяжести	Дополнительные признаки тяжести
1. Кожные симптомы (мраморность стоп, экхимозы на брюшной стенке)	1. Первый по счету приступ острого панкреатита
2. ЧСС более 120 или менее 70 мин <sup>-1</sup>	2. Беспокойство, возбуждение / апатия
3. Олиго-анурия	3. Гиперемия лица
4. Геморрагический перитонеальный экссудат	4. Головокружение, холодный пот
	5. Концентрация Нв более 140 г/л
	6. Лейкоцитоз более $13 \times 10^9/л$
5. Гемолиз эритроцитов или фибринолиз сыворотки крови	7. Гипергликемия более 7 ммоль/л
	8. Общий билирубин более 21 ммоль/л при отсутствии желчнокаменной болезни
	9. Диагноз «острый живот»

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Этиологический фактор	Количество больных и тяжесть их общего состояния		
	Группа I	Группа II	Всего
Желчнокаменная болезнь (абс. / %)	29 (53,0%)	31 (54,5%)	60
Злоупотребление алкоголем (абс. / %)	13 (23,5%)	14 (24,5%)	27
Нарушение диеты (абс. / %)	13 (23,5%)	12 (21,0%)	25
Всего	55	57	112

зависимую бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали в НСТ-тесте [7]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли методом, основанным на прямой регистрации с помощью спектрофотометра «Multiskan EX», фирмы «Labsystems» (Финляндия) потери проходящего света или интенсивности светорассеяния сыворотки при добавлении к сыворотке крови полиэтиленгликоля [7]. Для оценки интерфероновой системы с помощью иммуноферментного метода (тест-системы «Протеиновый контур») определяли содержание интерферона- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows с использованием критерия Манна–Уитни для выявления достоверности различий между двумя выборками, корреляционный анализ – с помощью определения коэффициента Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Как показали исследования (табл. 3), абсолютное содержание лейкоцитов в крови больных обеих групп при поступлении превышало контрольные показатели в среднем в 2 раза. Однако уже к 3-м суткам уровень лейкоцитоза в разных группах вел себя различно: если в группе I лейкоцитоз продолжал увеличиваться и его прирост составил 14%, то в группе II наметилась тенденция к снижению уровня лейкоцитоза, который уменьшился на 13,4% относительно исходных значений. Однотипно в обеих группах изменялось абсолютное число лимфоцитов: изначальный лимфоцитоз сменялся к 3-м суткам абсолютной лимфоцитопенией, наиболее выраженной при осложненном панкреатите.

Максимальные различия между группами были выявлены в ходе анализа субпопуляционного состава лимфоцитов в динамике. Так исходно в обеих группах наблюдалось уменьшение

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (Me $\pm$ Q)

Исследуемый показатель	Группа исследуемых				
	I группа (n = 55)		II группа (n = 57)		III группа (n = 20)
	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	12,9 $\pm$ 0,8*	14,7 $\pm$ 1,2**	14,2 $\pm$ 1,3*	12,3 $\pm$ 0,5*	6,3 $\pm$ 0,4
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^9$ /л	3,4 $\pm$ 0,1*	2,4 $\pm$ 0,4"	3,9 $\pm$ 0,2*	2,2 $\pm$ 0,1"	2,6 $\pm$ 0,2
T-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), %	62,0 $\pm$ 3,2	64,0 $\pm$ 3,8	60,0 $\pm$ 2,7*	52,5 $\pm$ 1,9*^"	68,2 $\pm$ 3,1
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , %	38,1 $\pm$ 2,2	44,0 $\pm$ 4,1	40,1 $\pm$ 2,2	24,2 $\pm$ 2,2*^"	42,0 $\pm$ 3,2
CD3 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	23,5 $\pm$ 1,1	20,5 $\pm$ 2,5*	21,0 $\pm$ 2,1	28,0 $\pm$ 3,0*^"	25,8 $\pm$ 1,9
лТл-индекс	6,1 $\pm$ 0,5*	8,2 $\pm$ 0,9**	6,1 $\pm$ 0,6*	10,7 $\pm$ 1,1*^"	3,6 $\pm$ 0,2

**Примечание.** \* – достоверность различий по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ); ^ – достоверность различий по отношению к группе I ( $p < 0,05$ ); " – достоверность различий между 1-ми и 3-ми сутками внутри группы ( $p < 0,05$ ).

процентного содержания CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> клеток. Однако к 3-м суткам у больных группы I наблюдалось тенденция к увеличению Т-лимфоцитов на фоне роста CD3/4-положительных клеток и уменьшения количества CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, что проявилось увеличением иммунорегуляторного и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индексов на 37,5% и 34,4% соответственно. Данные изменения позволяют утверждать о формировании в этой группе адекватного иммунного ответа на стерильное некротическое поражение поджелудочной железы.

У больных с осложненным течением острого панкреатита снижение уровня CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> и Т-лимфоцитов к 3-м суткам составило 39,7% и 29,2% соответственно относительно исходных значений. Резкое (на 33,3%) увеличение количества CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в группе II проявилось уменьшением иммунорегуляторного индекса на 52,6%, что на фоне практически двукратного роста лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса свидетельствовало о развитии вторичного иммунодефицита вследствие угнетения клеточного звена иммунного ответа.

Вероятно, вследствие преобладания CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [2] у больных группы II наблюдались нарушения в интерфероновом статусе (табл. 4), проявившиеся в уменьшении на 3-и сутки на 43% по сравнению с исходной концентрацией «иммунорегуляторного» IFN $\gamma$ . Известно, что IFN $\gamma$  стимулирует высвобождение активных форм кислорода в макрофагах, а также является единственным из всех интерферонов, стимулирующих экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA класса II) [3]. Следствием подобных изменений явилось прак-

тически двукратное снижение экспрессии HLA-DR на CD14-положительных клетках в группе II. HLA-DR относится к молекулам HLA класса II, ответственным за представление антигена Т-клеткам памяти. Моноциты у здоровых индивидуумов экспрессируют на своей поверхности молекулы HLA-DR в высокой плотности, однако, при уменьшении или отсутствии молекул HLA-DR на поверхности мембран моноциты не могут выполнять свою антиген-презентирующую функцию [13] и не обладают способностью продуцировать воспалительные медиаторы в ответ на соответствующие стимулы [14].

Необходимо подчеркнуть, что в группе I наблюдалась лишь тенденция к увеличению экспрессии HLA-DR на моноцитах ( $p > 0,05$ ). Наличие прямой сильной корреляционной связи между уровнем IFN $\gamma$  и экспрессией HLA-DR моноцитами ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует об отсутствии дисбаланса в системе интерферона и активности фагоцитов у пациентов с неосложненным течением острого панкреатита в первые сутки болезни.

При изучении клеточного звена иммунной системы у больных острым деструктивным панкреатитом в обеих группах выявлено достоверное исходное повышение всех исследуемых показателей (табл. 4). Однако в динамике изменение показателей фагоцитарной активности у больных с инфекционными осложнениями и без таковых протекало различно. Так, в группе I к 3-м суткам продолжалось увеличение исследуемых показателей в среднем на 9-12%. В группе II был отмечен лишь рост концентрации иммунных комплексов в 1,5 раза по отношению к первоначальному уровню, что уже на данном этапе могло

**ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ, СОДЕРЖАНИЯ ЦИК И IFN $\gamma$  КРОВИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (Me $\pm$ Q)**

Исследуемый показатель	Группа исследуемых				
	I группа (n = 55)		II группа (n = 57)		III группа (n = 20)
	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	
НСТ-тест спонтанный, %	13,6 $\pm$ 1,1*	15,7 $\pm$ 2,0*	14,2 $\pm$ 0,8*	16,7 $\pm$ 1,5*	7,0 $\pm$ 0,2
НСТ-тест индуцированный, %	38,2 $\pm$ 2,6*	42,1 $\pm$ 2,8*	40,1 $\pm$ 2,4*	12,5 $\pm$ 2,5* <sup>^</sup>	25,4 $\pm$ 1,3
ЦИК, у. е.	522 $\pm$ 22*	610 $\pm$ 42* <sup>^</sup>	540 $\pm$ 30*	815 $\pm$ 28* <sup>^</sup>	298 $\pm$ 12
Фагоцитарная активность, %	89,5 $\pm$ 7,0*	93,0 $\pm$ 2,4*	85,0 $\pm$ 3,8*	64,5 $\pm$ 4,1* <sup>^</sup>	77,2 $\pm$ 2,8
CD14 <sup>+</sup> /HLA-DR <sup>+</sup> , %	92,1 $\pm$ 2,4*	97,9 $\pm$ 4,2*	93,3 $\pm$ 3,6*	49,5 $\pm$ 3,1* <sup>^</sup>	88,4 $\pm$ 2,2
IFN $\gamma$ , пкг/мл	33,5 $\pm$ 2,6*	44,8 $\pm$ 3,3* <sup>^</sup>	35,1 $\pm$ 2,3*	20,0 $\pm$ 1,2* <sup>^</sup>	27,8 $\pm$ 3,2

**Примечание.** \* – достоверность различий по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> – достоверность различий по отношению к группе I ( $p < 0,05$ ); <sup>^</sup> – достоверность различий между 1-ми и 3-ми сутками внутри группы ( $p < 0,05$ ).

ТАБЛИЦА 5. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЦИК В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Пара сравниваемых показателей	Группа исследуемых			
	I группа (n = 55)		II группа (n = 57)	
	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
CD14 <sup>+</sup> /HLA-DR <sup>+</sup> – спонтанный НСТ тест	0,87 p = 0,012	0,60 p = 0,021	0,64 p = 0,019	-0,77 p = 0,022
CD14 <sup>+</sup> /HLA – индуцированный НСТ тест	0,88 p = 0,042	0,62 p = 0,021	0,69 p = 0,032	0,73 p = 0,017
CD14 <sup>+</sup> /HLA-DR <sup>+</sup> – ЦИК по Дижону	0,70 p = 0,030	0,61 p = 0,013	0,52 p = 0,045	-0,81 p = 0,001
Индуцированный НСТ тест – ЦИК по Дижону	0,88 p = 0,001	0,40 p = 0,001	0,79 p = 0,001	-0,90 p = 0,001
Фагоцитарная активность – индуцированный НСТ тест	0,81 p = 0,006	0,53 p = 0,023	0,77 p = 0,047	0,93 p = 0,001

свидетельствовать в пользу присоединения гнойной инфекции.

Более весомо у больных с осложненной формой острого панкреатита уменьшались параметры стимулированной активности лейкоцитов. Так, несмотря на умеренное (на 17,6%) увеличение спонтанного НСТ-теста, выявлено снижение на 68,8% кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов в тесте восстановления нитросинего тетразолия в индуцированном пирогеналом варианте. Увеличение спонтанного теста с НСТ отражало высокую степень активации внутриклеточных антибактериальных систем, однако, снижение активированного теста с НСТ свидетельствовало о низком функциональном резерве кислородзависимой бактерицидности фагоцитов.

Параллельное изменение параметров, характеризующих различные аспекты фагоцитоза лейкоцитов (опсонизация, адгезия, кислородзависимая цитотоксичность) больных первой группы, подтверждалось в ходе исследования и наличием разной степени выраженности прямой корреляции между экспрессией HLA-DR на моноцитах, спонтанным и индуцированным НСТ-тестом, фагоцитарной активностью и концентрацией циркулирующих иммунных комплексов (табл. 5). Столь однонаправленное изменение показателей свидетельствовало о равнозначном напряжении всех звеньев иммунитета, задействованных в нейтрализации чужеродных антигенов.

В группе II изменение параметров фагоцитоза имело разнонаправленный характер, что, главным образом, было обусловлено увеличенными показателями спонтанного НСТ-теста и содержания ЦИК в крови на фоне типичной картины недостаточности фагоцитарной активности.

Качественное и количественное ухудшение показателей фагоцитоза у больных с осложненным течением острого панкреатита уже на 3-и сутки болезни, видимо, было обусловлено некорректируемым эндотоксикозом и выраженными нарушениями метаболизма вследствие некротических процессов в поджелудочной железе и зарождающейся генерализацией инфекции, а также развитием синдрома полиорганной недостаточности [9].

## Заключение

Выявленная диссоциация функционирования систем неспецифической резистентности, естественной цитотоксичности и интерферогенеза, обуславливающая, по-видимому, известные трудности в поиске рациональных подходов к коррекции вторичного иммунодефицита, по результатам проведенного исследования максимально выражена у больных осложненными формами острого деструктивного панкреатита. В свою очередь, наблюдаемый дисбаланс компонентов иммунной системы приводит к дальнейшему прогрессированию и развитию грозных септических осложнений основного заболевания.

Таким образом, выявленные иммунологические изменения необходимо учитывать при обращении пациента с целью ранней диагностики риска развития инфекционных осложнений основного заболевания, а также проведения своевременной иммунокорректирующей терапии вследствие того, что традиционная базисная терапия практически не влияет на эффективность показателей фагоцитоза и клеточного звена иммунитета при остром деструктивном панкреатите.

## Список литературы

1. Баранова И.Н., Федоровский Н.М., Федотов П.А. Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости // Вестник интенсивной терапии – 2000. – № 3. – С. 29-32.
2. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2006. – № 2. – С. 26-30.
3. Богомолов С.В. Система интерферона: современные представления о структуре, организации и роли в реализации иммунитета // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 49-53.
4. Боровкова Н.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б. Характеристика индуктивной фазы иммунного ответа у пациентов с тяжелым острым панкреатитом // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 209-212.
5. Галимзянов Ф.В., Прудков М.И., Шаповалова О.П. Инфицированные формы тяжелого острого панкреатита, выбор хирургической тактики // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 3. – С. 67-70.
6. Макушкин Р.З., Байчоров Э.Х., Хациев Б.Б. К вопросу о применении детоксикационной терапии у пациентов с инфицированными формами панкреонекроза // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 14-17.
7. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2002. – 541 с.
8. Толстой А.Д., Гольцов Р.В. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 58-60.
9. Шанин В.Ю., Шанина Н.Ю., Забродский П.Ф. Критерии аутоиммунного статуса органов при остром разлитом перитоните как интегральный показатель выраженности эндотоксикоза // Эфферентная терапия. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 49-55.
10. Ammori B.J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis // Pancreas. – 2003. – Vol. 26, № 2. – P. 122-129.
11. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis // Pancreatology. – 2003. – Vol. 3. – P. 93-101.
12. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // J. Leukoc Biol. – 2007. – № 81. – P. 45-51.
13. Wolk K. Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: importance in clinical immunoparalysis // Pathobiology. – 1999. – Vol. 67. – P. 253-256.
14. Pitton C. Different regulation TNF- $\alpha$  and IL-1ra synthesis in LPS-tolerant human monocytes // Prog. Clin. Biol. Res. – 1995. – Vol. 392. – P. 523-528.
15. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation // J. Pathology. – 2008. – Vol. 214. – № 2. – P. 126-135.

*поступила в редакцию 13.06.2012  
отправлена на доработку 18.06.2012  
принята к печати 26.06.2012*