

# Ūminio pankreatito etiopatogenezė

## Etiopathogenesis of acute pancreatitis

Audrius Šileikis

*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas: audrius.sileikis@santa.lt*

*Center of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos“, Santariškių str. 2, LT-08661  
Vilnius, Lithuania  
E-mail: audrius.sileikis@santa.lt*

---

Ūminis pankreatitas – tai liga, kurios metu pažeidžiama ne tik kasa, bet ir kiti organai, o sutrikus jų veiklai žmogus gali mirti. Todėl žinant ligos priežastis ir jos raidos mechanizmą galima išvengti mirtinų komplikacijų. Per pastaruosius du dešimtmečius atlikta nemažai mokslinių tyrinėjimų, leidusių geriau pažinti procesus, vykstančius sergant ūminiu pankreatitu. Jie ir pateikti šiame straipsnyje.

**Reikšminiai žodžiai:** ūminis pankreatitas, citokinai

---

Acute pancreatitis is a disease which damages not only the pancreas, but also the other organs, through the functional derangement of which a person may die. Thus, the knowledge of the causes of the disease and the mechanism of the development of the illness itself may help to avoid the threatening inevitable complications. A number of scientific investigations, which contributed to understanding the processes going on in the course of acute pancreatitis have been carried out within the recent twenty years; they are discussed in the paper.

**Keywords:** acute pancreatitis, cytokine

---

### Apibrėžimas

Ūminis pankreatitas – tai ūminis kasos uždegimas, kuris veikia ne tik pačią kasą, bet ir gretimus audinius bei kitų organų sistemas.

Remiantis 1992 metų Atlantos klinicine klasifikacija, pagal poveikį visam organizmui ūminis pankreatitas skirstomas į sunkų ir lengvą.

Sunkus ūminis pankreatitas – tai toks kasos uždegimas, dėl kurio sutrinka ir kitų organų funkcijos ir (arba) atsiranda lokaliai pačios kasos komplikacijos: kasos nekrozė, pūlinys ar pseudocista. Kartais, esant sunkiai bendrai organizmo būklei, sunkų ūminį pankreatitą gali sukelti ir kasos intersticinė edema.

Lengvas ūminis pankreatitas – tai toks kasos uždegimas, dėl kurio įvyksta minimali, grįžtama kitų organų disfunkcija, o pačioje kasoje vystosi intersticinė edema. Tačiau kai kada, sergant lengvu ūminiu pankreatitu, gali atsirasti ir mikroskopiniai kasos parenchimos nekrozės židiniai arba parapankreatinių audinių nekrozė [1].

Kadangi ūminis pankreatitas veikia ne tik kasą, bet ir kitas viso organizmo sistemas, todėl nuo 1994 m. ūminis pankreatitas, kaip ir nudegimai, sepsis, politraumos, priskiriamas ligoms, sukeliančioms sisteminių uždegiminio atsako sindromą (SUAS).

### Sergamumas

Pagal dažnumą ūminis pankreatitas po ūminio apendicito ir cholecistito užima trečią vietą tarp ūminių chirurginių pilvo organų ligų. Dažniausiai ūminiu pankreatitu serga 40–60 metų moterys (60%). Didžiojoje Britanijoje ūminiu pankreatitu suserga 54 iš 100 000, JAV – 79,8 iš 100 000 [2], Lietuvoje – 65 iš 100 000 gyventojų. Iš jų sunkus ūminis pankreatitas pasireiškia 15–20% ligonių, iš kurių 9–15% miršta [3].

### Etiologija

Išskiriama keletas ūminį pankreatitą sukeliančių priežasčių (1 lentelė). Iš jų svarbiausios ir dažniausiai pasitaikančios yra dvi: tulžies akmenligė ir alkoholis [4].

Tulžies latakų akmenligės sukeliama pankreatitą aiškina „mechaninė“ teorija. Manoma, kad dėl bendrojo tulžies latako distalinėje dalyje įstrigusių akmenų sutrinka tulžies ir kasos sulčių nuotėkis, padidėja kasos latakų spaudimas, sutrinka acinusinių ląstelių veiklos produktų išsiskyrimas į kasos latakėlius, pasireiškia ląstelės autolizė ir ji sukelia ūminį pankreatitą [5].

Kiek kitaip aiškinamas alkoholio poveikis kasai. Manoma, kad ūminiu pankreatitu pavartojus alkoholio susergama tik tada, kai 5–10 metų per parą išgeriama ne mažiau kaip 50 g gryno alkoholio. Dėl ilgalaikio alkoholio vartojimo padidėja acinusinių ląstelių jautrumas toksiniam alkoholio poveikiui, išveša kasos latakų epitelis, dėl to pasunkėja kasos sulčių nuotėkis. Tokiomis aplinkybėmis, išgėrus didesnę nei įprasta alkoholio kiekį, dėl alkoholio tiesioginio toksinio poveikio acinusinių ląstelių membranai sutrinka šių ląstelių veiklos produktų išsiskyrimas į kasos latakėlius ir pasireiškia ląstelės autolizė [6].

Kiti veiksniai – mechaniniai kasos pažeidimai, anatomiciniai kasos latakų pokyčiai, vaistai, infekcijos, toksinai, išemija – ūminį pankreatitą sukelia daug rečiau, tačiau neabejojama, kad jie gali veikti kasą ir sukelti ūminį pankreatitą [7]. Diskutuojama tik dėl ŽIV ir tokių metabolinių sutrikimų kaip hiperlipidemija ir hiperkalcemija savarankiško poveikio kasai. Tačiau pažymima, kad ligoniams, sergantiems

1 lentelė. Ūminio pankreatito priežastys [4]

Priežastys	%
Tulžies akmenys	40%
Alkoholis	30%
Mechaniniai kasos pažeidimai: buka pilvo trauma, kasos pažeidimai atliekant operaciją, ERCP	<5%
Anatomiciniai kasos pokyčiai: įgimtos kasos latakų anomalijos, kasos latakų, periampuliniai navikai, striktūros	<5%
Metabolinės: hiperlipidemija, hiperkalcemija	<5%
Vaistai: azatioprinas, tiazidas, pentamidinas, dideoksiinozinas, sulfanilamidai, kortikosteroidai, furozemidas	<5%
Infekcijos ir toksinai: infekcinis parotitas, virusinis hepatitas, citomegalo virusas, askaridozė, skorpiono įgėlimas, ŽIV	<5%
Išemija: po širdies operacijų; vaskulitai	Labai reti atvejai

**2 lentelė.** Įvairių antibiotikų įsiskverbimas į kasos audinį [23]

Gera penetracija	Vidutiniška penetracija	Bloga penetracija
Klindamicinas	Cefoksitinas	Aminoglikozidai
Fluorchinolonai	Ceftazidimas	Ampicilinas
Imipenemas	Chloramfenikolis	Cefalosporinai
Metronidazolis	Klotrimoksazolis	Moksalaktanas
Mezlocilinas	Streptomicinas	Tetraciklinai

ŽIV arba turintiems metabolinių sutrikimų, ūminis pankreatitas pasireiškia gerokai dažniau, nei įprasta. Iš 100 užsikrėtusiųjų ŽIV ūminiu pankreatitu suserga 14, iš 100 sergančiųjų hiperparatiroidizmu – 8–9 ligoniai [8, 9].

### Patofiziologija

Pokyčiai, atsirandantys žmogaus organizme sergant ūminiu pankreatitu, dar nėra iki galo ištirti. Tačiau klinikinėje praktikoje pradėjus plačiai taikyti ERCP, atsirado galimybė detaliau ištirti ir išsiaiškinti visus procesus, vykstančius žmogaus organizme nuo pat ūminio pankreatito pradžios iki pabaigos. Todėl dabartinis ūminio pankreatito patogenezės supratimas ir grindžiamas šiais duomenimis.

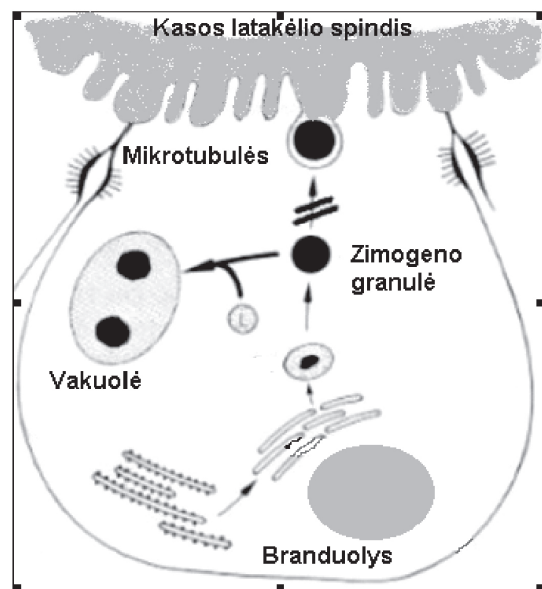
Pati ūminio pankreatito pradžia yra tiesiogiai susijusi su acinusinėmis ląstelėmis. Dėl padidėjusio intraduktalinio spaudimo ar tiesioginio toksinų poveikio pakinta acinusinės ląstelės mikrotubulių funkcija ir sutrinka žmogeno granulių išsiskyrimas iš ląstelės. Jos jungiasi su lizosomomis ir sudaro dideles vakuoles (1 pav.) [10–13].

Šiose vakuolėse tripsinogenas lizosomų fermento katepsino B aktyvinamas į tripsiną, kuris savo ruožtu aktyvina profermentus kalikreinogeną, komplemento faktorių, prokarboksipeptidazę, chimotripsinogeną, proelastazę, protrombiną, prokolipazę, profosfolipazę (2 pav.) [14]. Šie profermentai aktyvina fermentus: kalikreiną, didinantį kapiliarų pralaidumą ir dilataciją; komplemento faktorių, aktyvinantį neutrofilų chemotaksį; chimotripsiną, išlaisvinantį laisvuosius radikalus; elastazes, sukeliančias smulkiųjų kraujagyslių destrukciją; trombiną, aktyvinantį smulkiųjų kraujagyslių mikrotrombozę ir sukiantį diseminuotą in-

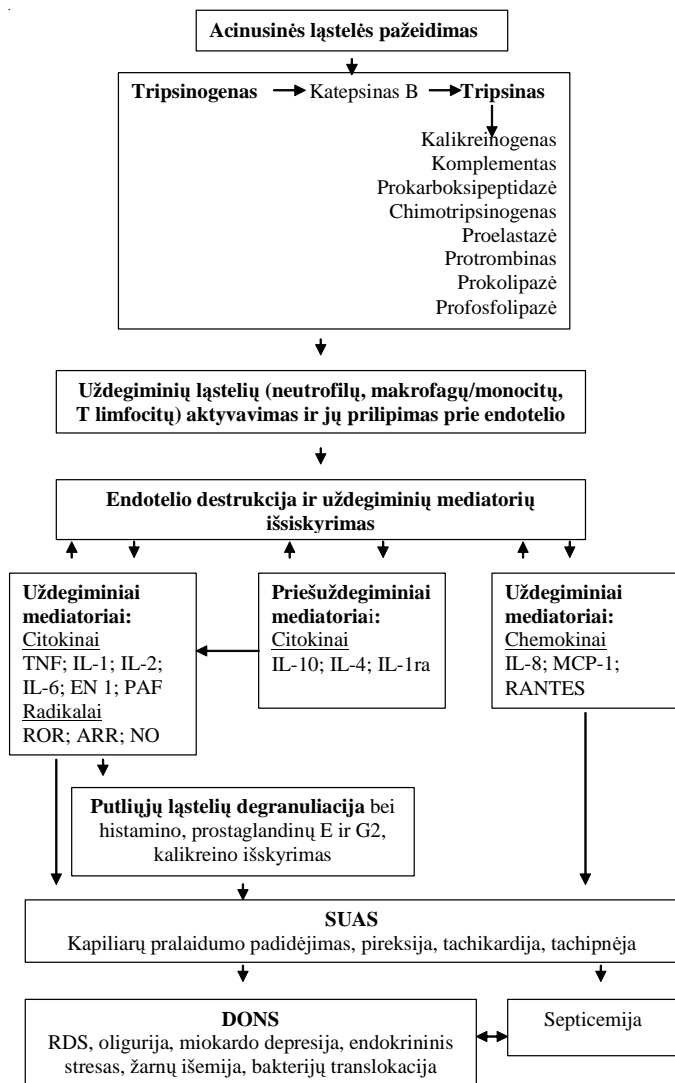
travazalinę koagulopatiją; lipazes, sukeliančias riebalų nekrozę; fosfolipazę A2, ardančią ląstelių membranas ir sukiančią koaguliacinę nekrozę.

Taigi šių profermentų aktyvinti fermentai pažeidžia acinusinės ląstelės pamatinės šoninės membranos vientisumą, patenka į kasos parenchimą, sukelia intersticinę edemą, riebalų, kasos parenchimos nekrozę, tarpkiltelinį uždegimą ir patenka į kraujotaką.

Patekęs į kraujotaką neutrofilų chemotaksis aktyvina neutrofilus, monocitus ir limfocitus, šie prilimpa prie kepenų, plaučių, žarnų, skersaruožių raumenų, odos kraujagyslių endotelio ląstelių ir jas pažeidžia. Iš



**1 pav.** Žmogeno granulių išsiskyrimo iš acinusinės ląstelės sutrikimo schema [32]



2 pav. Sisteminio uždegiminio atsako sindromo mechanizmas [33]

ROR – reaktyvūs deguonies radikalai, AAR – arachidono rūgšties radikalai, NO – azoto monoksidas, EN 1 – endotelinas 1, TNF – navikų nekrozės faktorius, IL-1 – interleukinas 1, IL-2 – interleukinas 2, IL-6 – interleukinas 6, PAF – trombocitų agregacijos faktorius, IL-8 – interleukinas 8, IL-10 – interleukinas 10, IL-4 – interleukinas 4, IL-1ra – interleukinas 1ra, MCP-1 – monocitus pritraukiantis proteinas 1; RANTES – normalių T ląstelių išsiskyrimo reguliatorius, RDS – respiracinio distreso sindromas

šių pažeistų ląstelių išsiskiria tiek uždegiminiai, tiek priešuždegiminiai mediatoriai, kurie veikdami kartu su kraujotakoje jau cirkuliuojančiais aktyvintais fermentais pažeidžia atitinkamus organus ir sukelia sisteminį uždegiminio atsako sindromą (SUAS), pasireiškiantį respiraciniu distreso sindromu, inkstų funkcijos nepakankamumu, miokardo depresija, endokrininio streso atsaku, žarnų išemija.

Taip pat nustatyta, kad dėl reaktyviųjų deguonies ir arachidono rūgšties radikalų poveikio įvyksta žarnų pasaito, pilvaplėvės tukliųjų ląstelių degranuliacija, išsiskiria histaminas, prostaglandinai E ir G2, kalikreinas. Įvyksta anafilaksija, kurios raiška – kardiovaskulinis kolapsas, smulkūs dauginiai žarnų pasaito, pilvaplėvės nekrozės plotai, hemoraginis ascitas, žarnyno parėzė. Šie mediatoriai (histaminas, prostaglandinai E ir G2, kalikreinas) taip pat difunduoja pro diafragmą ir sukelia eksudacinę pleuritą.

Dėl citokino – endotelino 1 (EN 1) – išsiskyrimo susitraukia žarnų gleivinės kraujagyslės, sumažėja transmembraninio glikoproteino sintezė, dėl to padidėja enterocitų pralaidumas mikroorganizmams [15].

Manoma, kad būtent dėl uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių pusiausvyros esant SUAS kasos nekrozinė audinių infekcijos tikimybė per pirmas dvi savaites yra maža [16]. Nepavykus koreguoti SUAS, prasideda dauginis organų nepakankamumo sindromas (DONS) ir ligonis miršta.

## Ūminio pankreatito klinikinės eigos fazės

Šiems patofiziologiniams pokyčiams būdingi tam tikri klinikiniai požymiai, pagal kuriuos visa ūminio pankreatito klinikinė eiga skirstoma į dvi fazes.

Pirma fazė atitinka SUAS ir trunka vidutiniškai 1–2 savaites. Kuo morfologiniai kasos pokyčiai didesni, tuo ši fazė ilgesnė. Ji kliniškai pasireiškia pireksija, tachikardija, tachipnėja, inkstų veiklos, kardiovaskulinės sistemos nepakankamumu. Iš visų mirusiųjų 50% mirtis ištinka šios fazės metu, nepavykus koreguoti SUAS ir pasireiškus DONS [17].

Antra fazė paprastai trunka 3–4 savaites. Jos metu miršta kita dalis ligonių. Pagrindinė mirties priežastis – kasos ar aplinkinių nekrozės apimtų audinių infekcija ir jos sukeltas pankreatinis sepsis [18].

Atsižvelgiant į bendrą ligonio būklę ir kasos pažeidimo lygį galimi keli klinikinės eigos variantai:

1. Koregavus SUAS ir stabilizavus ligonio būklę, pasiekiami remisija, ir ligonis pasveiksta. Tokia eiga dažniausiai būna, kai nėra kasos nekrozės arba profilaktiškai paskyrus antibiotikų išvengiama nekrozių kasos ar aplinkinių audinių infekcijos.
2. Tais atvejais, kai koregavus SUAS ir stabilizavus ligonio būklę antrą–ketvirtą ligos savaitę infekuoja kasos ar aplinkinių audinių nekrozė, ligonio būklė vėl pablogėja, prasideda pankreatinis sepsis ir DONS.
3. Tam tikrais atvejais, kai bendra ligonio būklė sunki, ne visada pavyksta koreguoti SUAS, šis iš karto pereina į DONS ir, dar neprasidėjus nekrozių kasos audinių infekcijai, ligonis miršta.

## Kasos nekrozių audinių infekavimo būdai

Kadangi dažniausiai mirštama nuo kasos nekrozės infekcijos, todėl dabar daugiausia dėmesio skiriama nekrozių kasos audinių infekcijos priežastims išsiaiškinti ir jos prevencijai. Skiriami šie kasos nekrozės infekavimo būdai: transmuralinis, hematogeninis, iš dvylikapirštės žarnos į kasą per kasos lataką [19], per ascitą ir tulžies latakus [20].

Kadangi infekuotoje kasos nekrozėje dažniausiai randama gramneigiamų mikroorganizmų, tarpstančių storojoje žarnoje, todėl manoma, jog svarbiausias yra tran-

smuralinis infekavimasis. Dėl išemijos, bendros imuninės sistemos susilpnėjimo, žarnyno mikroorganizmų pusiausvyros sutrikimo pažeidžiama storosios žarnos gleivinės barjerinė funkcija, dėl to mikroorganizmai iš storosios žarnos patenka į limfinę sistemą, o iš ten – į kasą [21]. Neskiriant antibiotikų profilaktiškai, po pirmos savaitės kasos nekrozė infekuojama 24%, antros – 46%, trečios – 71% ligonių [22].

Manoma, kad profilaktikai tinkamiausi tie antibiotikai, kurie ne tik veikia storosios žarnos gramneigiamus mikroorganizmus, bet ir gerai įsiskverbia į kasos audinį. Geriausiai įsiskverbiantys antibiotikai nustatyti matuojant jų koncentraciją pašalintoje kasoje po antibiotikų terapijos (1 lentelė) [23].

Kadangi pastaruoju metu iš infekuotų nekrozių audinių išauga ir gramteigiami mikroorganizmai, grybeliai, manoma, kad gali būti ir superinfekcija iš intraveninių kateterių, plaučių, šlapimo ir lyties organų sistemos [24].

Kai kurie autoriai sepsinių komplikacijų sumažėjimą sieja su enterine mityba [25]. Manoma, kad norint išvengti staigios enterocitų žūties, dėl uždegiminių procesų prasidedančios kartu su citokinų kaskada, o kartu ir storosios žarnos gleivinės barjerinės funkcijos sutrikimo, enterinę mitybą reikia pradėti kuo greičiau, kad žarnos spindyje nuolat būtų maisto medžiagų, kurias lengvai galėtų įsisavinti enterocitai [26].

Tačiau mitybos būdo pasirinkimo tyrimai dar nebus ir iš jų daryti išvadas, ar enterinė mityba turi įtakos kasos nekrozinio audinio infekcijai, yra sunku. Aišku viena – šis mitybos būdas yra daug pigesnis.

## Uždegiminių mediatorių ir fermentų reikšmė ūminio pankreatito diagnostikai

Kad būtų įmanoma kuo greičiau ir tiksliau nustatyti ūminio pankreatito sunkumo laipsnį, klinikinėje praktikoje pradėti naudoti tokie uždegiminiai mediatoriai kaip C reaktyvusis baltymas (CRB), interleukinas 6 (IL-6), interleukinas 8 (IL-8), interleukinas 10 (IL-10), interleukinas 12 (IL-12), tripsinogeno aktyvintas peptidas (TAP) ir kiti.

Žinant uždegiminių mediatorių piką ir jų maksimalias reikšmes įsigalint kasos nekrozėi, galima prognozuoti, ar pasireikš kasos nekrozė ir kokio pankreati-

to tikėtis – sunkaus ar lengvo. Kasos fermentų koncentracija kraujyje prognozinės reikšmės neturi [27].

Nustatyta, kad po acinusinių ląstelių pažeidimo IL-6 koncentracija pradeda didėti praėjus 6 val., o didžiausia ji yra po 12 val. CRB koncentracija didžiausia praėjus 48 val. Jei IL-6 koncentracija kraujyje piko metu > 400 pg/l, o CRB > 150 mg/l, galima prognozuoti, kad pasireišk sunkus ūminis pankreatitas ir kasos nekrozė [28].

TAP labiausiai padidėja praėjus 24 val. nuo ligos pradžios. Jei TAP koncentracija piko metu > 35 nmol/l, vadinasi, pasireišk sunkus ūminis pankreatitas ir kasos nekrozė. Šis padidėjimas išlieka vieną savaitę [29].

### Patogenezinio gydymo principai

Žinant ūminio pankreatito patogenezę, stengiamasi skirti gydymą, kuris iš karto neleistų aktyvintis pažeistos acinusinės ląstelės profermentams.

Tačiau duomenys apie gydymą proteazių inhibitoriais – aprotininu (kontrikaliu, gordoksu), kalikreino ir plazmino inhibitoriumi, bei *Gabexate mesilate*, komplemento C1 faktoriaus inhibitoriumi, – yra prieštaringi [30].

Pagrindinė kliūtis plačiai įdiegti proteazių inhibitorius į klinikinę praktiką – mažas jų gebėjimas prasišverbti į jau pažeistą acinusinę ląstelę. Vis dėlto šiuo metu atliekami eksperimentiniai darbai ieškant opti-

malių mesilato junginių, tokių kaip *Gabexate mesilate FOY 007*, *Comostat mesilate FOY 305*, *Nafamostat mesilate FUT 175* su dviem katijonais, galinčių lengviau patekti į acinusinę ląstelę [31].

Siekint išvengti anafilaksijos, siūloma skirti mažas adrenalino dozes ir H1, H2 histaminoblokatorių. Mikrocirkuliacijai gerinti rekomenduojamas heparinas, *Lexipafant* – stiprus trombocitų agregacijos faktoriaus antagonistas, oksidacinio streso korekcijai – C vitaminas. Sistemiskai vartojamas glutaminas stiprina enterocitų membraną ir mažina mikroorganizmų translokaciją iš žarnyno [32].

Taigi tinkamo patogenezinio gydymo kol kas nėra, todėl pagrindinis ūminio pankreatito gydymas – simptominis.

### Išvados

Ūminis pankreatitas veikia ne tik pačią kasą, bet ir visą organizmą, sukeldamas SUAS. Pagrindinės ūminio pankreatito priežastys – tulžies latakų akmenligė ir alkoholis. Todėl tinkamos prevencinės priemonės labai sumažintų sergamumą ūminiu pankreatitu. Po veikis visam organizmui tiesiogiai proporcingas kasos morfologiniams pokyčiams.

Ištyrus ūminio pankreatito patofiziologinius procesus, pagerėtų ne tik diagnostika, ligos sunkumo įvertinimas, bet ir pačios ligos patogenezinis gydymas.

### LITERATŪRA

1. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586–590.
2. Lankisch PG. Epidemiology of acute pancreatitis. In: Buchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, eds. *Acute Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. London: Blackwell Science Ltd, 1999, p. 45–53.
3. Mann D, Hershman M, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890–893.
4. Karne S, Gorelick F. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699–710.
5. Steer M. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 31–37.
6. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 552–556.
7. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343–356.
8. Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988; 75: 158–160.
9. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2044–2048.
10. Koike H, Steer ML, Meldolesi J. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. *Am J Physiol* 1982; 242: 297–307.
11. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat panc-



reatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 1984; 246: 457–467.

12. Saluja A, Hashimoto S, Saluja M, Powers RE, Meldolesi J, Steer ML. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1987; 253: 508–516.

13. Saito I, Hashimoto S, Saluja A, Steer ML, Meldolesi J. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987; 253: 517–526.

14. Greenbaum LA, Hirshkowitz A. Endogenous cathepsin activates trypsinogen in extracts of dog pancreas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107: 74–76.

15. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125–1128.

16. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680–687.

17. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *J of Pancreas* 2005; 10: 438–444.

18. Gloor B, Muller C, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. *Br J Surg* 2001; 88: 975–979.

19. Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 1306–1310.

20. Webster MW, Pasculle AW, Myerovitz RL, Rao KN, Lombardi B. Postinduction bacteremia in experimental acute pancreatitis. *Am J Surg* 1979; 138: 418–420.

21. Tarpila E, Nystrom PO, Franzen L, Ihse I. Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 109–113.

22. Beger H, Bittner R, Bloc S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986; 91: 433–438.

23. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H. Human pancreatic

tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1989; 103: 1902–1908.

24. De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. *Arch Surg* 2004; 139: 1371–1375.

25. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The result of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172–183.

26. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76–83.

27. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542–544.

28. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJC, Vucaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257–261.

29. Neoptolemos J, Kemppainen E, Mayer J. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955–1960.

30. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16: 1287–1293

31. Ueda N, Midorikawa A, Ino Y, Oda M, Nakamura K, Suzuki S, Kurumi M. Inhibitory effects of newly synthesized active center-directed trypsin-like serine protease inhibitors on the complement system. *Inflamm Res* 2000; 49: 42–46.

32. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *J Pancreas* 2002; 3(6): 162–168.

33. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401–410.

*Gauta: 2005-10-25*

*Priimta spaudai: 2006-01-26*