

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Научная статья



Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с острым панкреатитом

Д.С. Сыщиков, С.А. Алентьев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. До 30 % больных острым панкреатитом страдают тяжелой формой заболевания, летальность при которой достигает 30 %, а при развитии инфекционных осложнений — до 80 %

Цель — улучшить результаты лечения больных острым панкреатитом за счет ранней диагностики инфекционных осложнений.

Материалы и методы. Исследование экспрессии антигена CD64 на мембране нейтрофилов (DC64 индекс нейтрофилов) выполнялось на проточном цитометре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с использованием 3-цветной комбинации прямых моноклональных антител «Beckman Coulter»: CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Материалом являлась цельная кровь.

Результаты исследования. В данный период болезни выявлена прямая корреляция умеренной силы с развитием сепсиса как для значения прокальцитонина, так и для концентрации С-реактивного белка. Не обнаружено связей маркеров эндогенной интоксикации с развитием инфекционных осложнений (коэффициенты корреляции менее 0,4), но отмечено, что именно в период 2–3-й нед болезни стала нарастать разница показателей исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 в группах.

Заключение. Основываясь на данных литературы, сформулирована рабочая гипотеза, которая гласит, что степень экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови является ранним маркером инфекционных осложнений острого панкреатита. Значение среднего показателя интенсивности флуоресценции молекул CD64, равное 10 условным единицам, принято пороговым в отношении развития инфекционных осложнений, а значение 15 условных единиц — пороговым в отношении сепсиса. Исследование проводилось в проспективной группе больных в количестве 28 человек. В соответствии с положением рабочей гипотезы в зависимости от уровня среднего показателя интенсивности флуоресценции молекул CD64 больные разделены на 3 группы. Впервые исследована экспрессия рецептора CD64 на гранулоцитах периферической крови в качестве раннего лабораторного маркера инфекционных осложнений данного заболевания. Определены чувствительность и специфичность, оптимальные сроки выполнения данного исследования, выявлены закономерности изменений экспрессии CD64 в динамике течения острого панкреатита, корреляции с другими клинико-лабораторными показателями, в том числе с предполагаемыми маркерами инфицирования (прокальцитонин, С-реактивный белок), с интегральными шкалами оценки тяжести больных острым деструктивным панкреатитом. Определение уровня экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови показало, что данный маркер отражает динамику течения болезни и дает возможность ранней диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита. Применение данного метода предоставляет дополнительную информацию о развитии хирургической инфекции. Важно, что изменения экспрессии антигена CD64 в динамике опережают другие маркеры системного воспалительного ответа и сепсиса. Данные об экспрессии антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови являются дополнительным фактором в определении дифференцированной хирургической тактики в I фазе развития заболевания в отношении острых жидкостных скоплений у больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: CD64-индекс нейтрофилов; диагностика; инфекционное осложнение; маркер инфицирования; острый панкреатит; ранний лабораторный маркер; сепсис.

Как цитировать:

Сыщиков Д.С., Алентьев С.А. Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с острым панкреатитом // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 195–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Research Article

Diagnosis of infectious complications in patients with acute pancreatitis

Dmitry S. Sishchikov, Sergey A. Alent'ev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Up to 30% of patients with acute pancreatitis suffer from the severe form of the disease, of which 30% of cases are lethal, significantly rising to 80% at the development of infectious complications.

AIM: To improve treatment results of patients with acute pancreatitis due to early diagnostics of infectious complications.

MATERIALS AND METHODS: Expression of CD64 antigen on neutrophil membrane (DC64 index of neutrophils) was studied using a flow cytometer "Cytomics FC500" (Beckman Coulter, USA) using 3-color combination of direct monoclonal antibodies "Beckman Coulter": CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Material was whole blood.

RESULTS: A direct correlation of moderate strength with the development of sepsis was found for both the procalcitonin value and C-reactive protein concentration at this period of illness. However, no relations of endogenous intoxication markers with the development of infectious complications were found (correlation coefficients less than 0.4). Thus, it should be noted that the difference in the indices of the studied parameters of the CD64 antigen expression in the groups began to increase exactly during the 2–3rd week of the disease.

CONCLUSION: Based on the literature data, we formulated a working hypothesis, which states that the degree of CD64 receptor expression on peripheral blood neutrophils is an early marker of infectious complications of acute pancreatitis. The value of average fluorescence intensity index of molecules CD64 equal to 10 conventional units was accepted as a threshold value with regard to the development of IE, and the value of 15 conventional units as a threshold value with regard to sepsis. The study was conducted in a prospective group of 28 patients. In accordance with the provision of the working hypothesis, the patients were divided into 3 groups depending on the level of average fluorescence intensity index of molecules CD64. Expression of the CD64 receptor on peripheral blood granulocytes as an early laboratory marker of infectious complications of the disease was studied for the first time. We determined sensitivity and specificity, optimal terms of the given research, detected regularities of CD64 expression changes in the course of acute pancreatitis, correlations with other clinical and laboratory indexes, including prospective markers of infection (procalcitonin, C-reactive protein), with the integral scales of severity estimation of patients with acute destructive pancreatitis. Determination of the level of the receptor CD64 expression on the peripheral blood neutrophils showed that this marker reflects the dynamics of the disease course and gives the possibility of the early diagnostics of the infectious complications of acute pancreatitis. The use of this method provides additional information about the development of the surgical infection. It is important that the changes of CD64 antigen expression in dynamics outrun other markers of systemic inflammatory response and sepsis. CD64 antigen expression data on peripheral blood neutrophils is an additional factor in determining differentiated surgical tactics in phase I of the disease's development with regard to acute fluid collections in patients with acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis; diagnosis; early laboratory marker; infection marker; infectious complication; neutrophil CD64 index; sepsis.

To cite this article:

Sishchikov DS, Alent'ev SA. Diagnosis of infectious complications in patients with acute pancreatitis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):195–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Received: 08.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый панкреатит (ОП) — это первично асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдельных органов, а также систем. До 30 % больных ОП страдают тяжелой формой заболевания, летальность при которой достигает 30 %, а при развитии инфекционных осложнений — до 80 % [1]. ОП сохраняет свою актуальность на этапе современного развития медицины. Число публикаций на тему ОП заметно растет: по материалам базы PubMed в 2011 г. опубликовано 2044 работы, а в 2021 г. — 2940.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных ОП за счет ранней диагностики инфекционных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности (чувствительности и специфичности) экспрессии антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови проводилась проспективно в группе больных ($n = 28$) в возрасте старше 18 лет, проходивших обследование и лечение в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА) с 2010 по 2019 г. и в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2017 по 2020 г. Критериями включения в исследование являлись: наличие у больного ОП средней или тяжелой степени, его согласие. На проведение исследования получено одобрение независимого этического комитета при ВМедА (протокол № 200 от 23.01.2018 г.).

Основываясь на данных литературы [2, 3], сформулирована рабочая гипотеза: экспрессия антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови является чувствительным и специфичным ранним маркером инфекционных осложнений (ИО) ОП с пороговыми значениями в отношении ИО и сепсиса (по среднему показателю интенсивности флуоресценции молекул (MFI) CD64, условных единиц (у. е.)) 10 и 15 соответственно. В зависимости от степени экспрессии антигена CD64 (по уровню MFI CD64, у. е.) больные были разделены на 3 группы: группа 1 ($n = 15$) — без ИО; группа 2 ($n = 6$) — с локальными ИО; группа 3 ($n = 7$) — с генерализованными ИО (сепсис).

Все больные получали лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОП [4]. Всем больным выполняли

исследование концентрации С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина (ПК) в крови в динамике.

Исследование экспрессии антигена CD64 на мембране нейтрофилов (DC64 индекс нейтрофилов) выполнялось на проточном цитометре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с использованием 3-цветной комбинации прямых моноклональных антител (МКА) «Beckman Coulter»: CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Определяли два показателя экспрессии рецептора CD64: 1) отношение нейтрофилов, экспрессирующих на мембране рецептор CD64, к общему пулу нейтрофилов — экспрессия CD64 (%); 2) среднюю интенсивность флуоресценции (MFI CD64, у. е.) как показатель степени экспрессии рецептора CD64 на поверхности отдельной клетки (плотность CD64 на мембране). Материалом являлась цельная кровь. Забор крови для исследования производили из периферической вены в 1–3-и сут заболевания, 4–7-е сут, далее 1 раз в 7 дней (всего 5 точек забора проб).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании динамики уровня экспрессии антигена CD64 и лабораторных маркеров эндогенной интоксикации получены следующие результаты.

Предварительный статистический анализ показал, что относительное количество активированных нейтрофилов, оцененное по показателю MFI CD64 (у. е.), значительно различалось между всеми группами ($p < 0,01$) во все периоды наблюдения (табл. 1).

Для оценки различий медиан исследуемых параметров и выявления достоверности статистических различий проведен тест Краскала–Уоллиса (рис. 1) [5, 6].

При анализе полученных диаграмм выявлено, что именно MFI CD64 является более достоверным, универсальным показателем экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах. Это связано с тем, что доля активированных нейтрофилов из всего пула гранулоцитов достигает 95–100 % во всех группах, в то время как значения MFI CD64 колеблются в широких пределах [6–8].

Активация экспрессии CD64 нейтрофилами происходила в первые сут заболевания: уровень MFI CD64 у больных всех групп составлял 11,8 у. е. и статистически значимо не различался между группами (рис. 2).

В 1-й группе больных отмечалось постепенное снижение MFI CD64 к 3-й нед болезни до 4,6 у. е., в то время как после незначительного снижения на 4–7-е сут болезни во 2-й группе и на 8–14-е сут в 3-й группе в дальнейшем

Таблица 1. Значение p -уровня при выявлении статистических различий экспрессии антигена CD64 между группами

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Группа 1	–	$p = 0,007$	$p = 0,005$
Группа 2	$p = 0,007$	–	$p = 0,008$
Группа 3	$p = 0,005$	$p = 0,009$	–

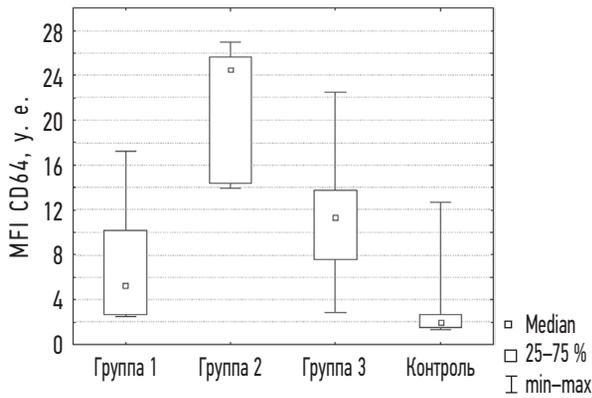


Рис. 1. Графическое представление результатов теста Краскела-Уоллиса: распределение значений MFI CD64

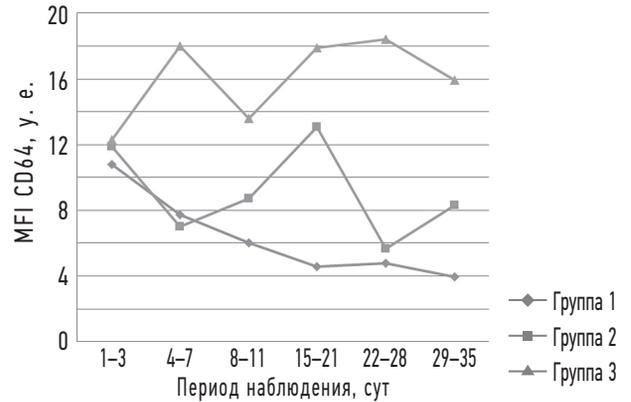


Рис. 2. Динамика изменения MFI CD64 в группах за весь период наблюдения

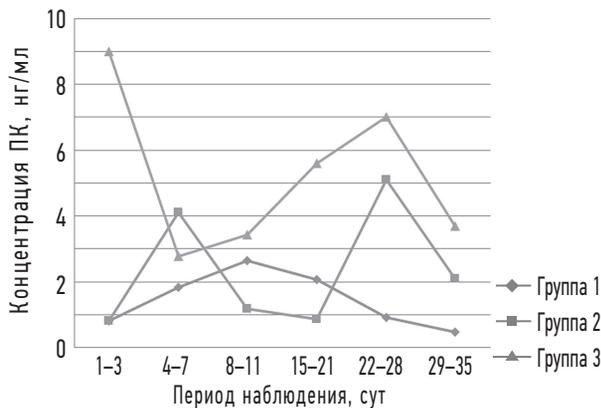


Рис. 3. Динамика концентрации ПК в различные периоды наблюдения

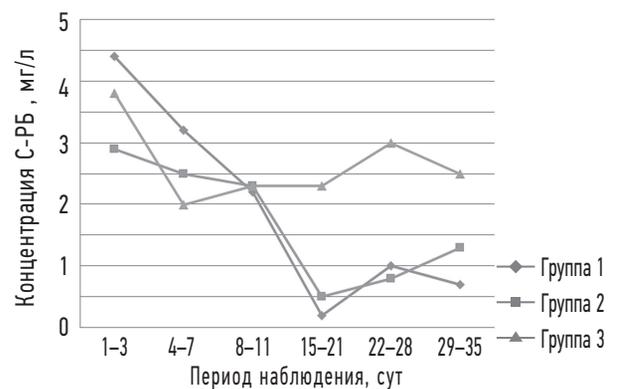


Рис. 4. Динамика концентрации С-РБ в различные периоды наблюдения

наблюдались статистически значимо более высокие значения исследуемых параметров. Именно в период 8–14 сут болезни отмечено появление статистически значимых различий в экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах между группами больных.

Динамика концентрации ПК и С-РБ в исследуемых группах носила разнонаправленный характер (рис. 3). Концентрация ПК в течение 1-й нед заболевания статистически значимо была выше в 3-й группе больных, составляя 5,88 нг/мл, и не имела значимых различий в 1-й и 2-й группах, составляя 1,32 и 2,4 нг/мл соответственно. На 2-й нед заболевания уровень данного маркера демонстрировал разнонаправленную динамику, нарастая в 1-й группе больных до 2,6 нг/мл и снижаясь во 2-й до 1,7 нг/мл и в 3-й группе до 3,4 нг/мл. Дальнейшее исследование динамики концентрации ПК выявило постепенное снижение его в 1-й группе. Во 2-й группе больных в период 3-й нед болезни отмечалось снижение значения отношения общего объема тромбоцитов к плазме крови (ПКТ) (до 0,86 нг/мл) с последующим ростом (до 5 нг/мл) на 4-й нед — в период развития ИО (границы 95 % ДИ определить невозможно ввиду малой выборки). В 3-й группе отмечено дальнейшее нарастание концентрации ПК в период 3-й и 4-й нед болезни.

В ранние сроки заболевания (1-я нед) уровень С-РБ статистически достоверно не различался во всех группах больных, составляя в 1-й группе — 380 мг/л, во 2-й — 280 мг/л и в 3-й — 290 мг/л (рис. 4).

В период 2-й нед болезни отмечалось статистически значимое снижение данного показателя в 1-й и 2-й группах при сохранении высоких значений в 3-й группе. Далее в 1-й и 2-й группах происходили статистически незначимые колебания уровня С-РБ, в то время как в 3-й группе, начиная со 2-й нед болезни, отмечались статистически значимо ($p = 0,031$) более высокие значения данного маркера эндогенной интоксикации (230–300 мг/л) без тенденции к снижению [9–11].

При сравнении изменений исследуемых показателей экспрессии рецептора CD64 и маркеров синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса (С-РБ и ПК) внутри групп отмечается опережающая динамика MFI CD64: нарастание или снижение данного показателя опережали изменения признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и эндотоксикоза в среднем на 36 ± 12 ч. Также отмечались более значимые изменения MFI CD64 у больных 2-й и 3-й групп в период развития ИО по сравнению с больными 1-й группы, у которых не отмечено развития панкреатогенной инфекции.

Таблица 2. Взаимосвязь исследуемых параметров у больных всех групп на 8—14-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. r	Значение p
для значения MFI CD6		
Концентрация С-РБ	0,98	0,019
Развитие сепсиса	0,47	0,024
Исход заболевания	0,43	0,041

Таблица 3. Взаимосвязь исследуемых параметров у больных всех групп на 15–21-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. r	Значение p
для значения MFI CD64		
Развитие ИО	0,42	0,045
Развитие сепсиса	0,66	0,007
С-РБ	0,89	0,008
Шкала SOFA	0,54	0,036
для CD64, %		
Развитие сепсиса	0,57	0,039

Таблица 4. Взаимосвязь С-РБ и ПК с течением болезни у больных всех групп на 15–21-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. r для С-РБ	Коэф. корр. r для ПК	Значение p
Развитие ИО	0,40	0,35	<0,05
Развитие сепсиса	0,62	0,51	<0,05
Шкала SOFA	0,29	0,40	<0,05

Для оценки взаимосвязи относительного количества CD64-положительных нейтрофилов (CD64 %) и значения MFI CD64 (у. е.) с прочими лабораторными и клиническими показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). При анализе данных за все время наблюдения выявлена прямая корреляционная связь значения MFI CD64 (у. е.) с оценкой по шкалам RANSON и SOFA, с вероятностью развития сепсиса и исходом заболевания: значение коэффициента корреляции (r) во всех парах сравнения было более 0,6.

Проведен статистический анализ данных в начальный период болезни, а также в сроки наиболее вероятного развития ИО.

Выявлено, что в 1–3-и сут заболевания значение MFI CD64 показывает сильную прямую корреляционную связь с оценкой тяжести заболевания по шкале RANSON ($r = 0,73$; $p < 0,05$).

Корреляционные связи между значением MFI CD64 и концентрацией С-РБ в период 8–14 сут болезни, а также с фактом развития сепсиса и исходом заболевания представлены в табл. 1. Статистически значимых корреляционных связей концентраций С-РБ и ПК с фактом развития ИО, сепсисом и исходом заболевания выявлено не было (табл. 2).

На 15–21-е сут болезни — период наиболее вероятного развития ИО — получены данные о наличии прямых корреляционных связей MFI CD64 с развитием ИО, сепсиса, концентрацией С-РБ, тяжестью состояния по SOFA (табл. 3). Медианы MFI CD64 составляли: 4,5 у. е. (при 95 % доверительный интервал (ДИ) [3,2; 6]) в 1-й группе; 9,44 у. е. (при 95 % ДИ [8,6; 11,7]) во 2-й группе; 17,9 у. е. (при 95 % ДИ [NA; 11,7]) в группе 3.

Из табл. 3 видно, что в данный период болезни выявляется сильная прямая связь с уровнем С-РБ, а также корреляции умеренной силы с вероятностью развития ИО и сепсиса, оценкой тяжести состояния по SOFA. Значение CD64 % также коррелировало с вероятностью развития сепсиса.

В данный период болезни выявлена прямая корреляция умеренной силы с развитием сепсиса как для значения ПКТ, так и для концентрации С-РБ. Однако не обнаружено связей маркеров эндогенной интоксикации с развитием ИО (коэффициенты корреляции менее 0,4).

Статистические взаимосвязи маркеров эндогенной интоксикации в период 15–21 сут заболевания представлены в табл. 4.

Таким образом, следует отметить, что именно в период 2–3-й нед болезни стала нарастать разница показателей исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 в группах.

С учетом полученных в результате анализа данных положение рабочей гипотезы подтверждено: значение MFI CD64, равное 10 у. е., является пороговым, его превышение свидетельствует о развитии ИО, а значение MFI CD64, равное 15 у. е., является пороговым в отношении развития сепсиса [10, 12].

Учитывая полученные пороговые значения MFI CD64, проведена оценка диагностической точности метода анализа экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах. Для этого применялся дисперсионный анализ, использовались медианные значения MFI CD64 за периоды 2-й и 3-й нед заболевания. В результате выявлено, что чувствительность и специфичность, рассчитанные в отношении вероятности возникновения ИО по MFI CD64, составили 79,1 и 85,3 % соответственно.

При анализе взаимосвязи исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 и хирургического лечения статистически значимых корреляционных связей не выявлено. Лишь у 6 больных из 13 (46 %) отмечалось снижение данного показателя после проведенного хирургического вмешательства по поводу ИО. Однако следует отметить, что в целом значение MFI CD64 коррелировало с эффективностью проводимого лечения и тяжестью состояния больных по шкале SOFA, на что было указано ранее [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения РФ. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М., 2020. 38 с.
2. Сухина И.А., Мешкова М.Е., Никитин В.Ю., и др. Оценка экспрессии антигенов CD64, HLA-DR и уровней цитокинов при сепсисе // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 9. С. 93.
3. Daryapeyma A., Pedersen G., Laxdal E., et al. Neutrophil CD64 as a Marker for Postoperative Infection: A Pilot Study // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009. Vol. 38, No. 1. P. 100–103. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.03.012
4. Литвин А.А., Реброва О.Ю. Системы поддержки принятия решений в диагностике и лечении острого панкреатита // Проблемы здоровья и экологии. 2016. № 2 (48). С. 10–17.
5. Иванов А.М., Жданов К.В., Криворучко А.Б. Перспективные технологии и исследования в области медицинской лабораторной диагностики // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 6. С. 54–57.
6. Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Чеботарь А.В. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений острого панкреатита // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2. С. 198–203.

REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. *Acute pancreatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 38 p. (In Russ.)
2. Sukhina IA, Meshkova ME, Nikitin VYu, et al. Evaluation of CD64, HLA-DR antigen expression and cytokine levels in sepsis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;(9):93. (In Russ.)

ВЫВОДЫ

1. Экспрессия рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови может стать перспективным ранним признаком развития хирургической инфекции.

2. Экспрессия рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови является чувствительным (79,1 %) и специфичным (85,3 %) маркером ИО ПК.

3. Изменения экспрессии рецептора CD64 опережают изменения маркеров ССВР, что позволяет точнее корректировать лечебную тактику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол от 23.01.2018 г. № 200).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

7. Ельский И.К., Ширшов И.В., Медведев А.В. Особенности оценки тяжести острого некротического панкреатита и их прогностическое значение // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017. Т. 2, № 2–3. С. 238–242.
8. Mantke R., Lippert H., Büchler M.V., et al., eds. *International Practices in Pancreatic Surgery*. Heidelberg: Springer, 2013.
9. Котив Б.Н., Ивануса С.Я., Дзидзава И.И., и др. Минимально инвазивные методы в профилактике и лечении инфицированного панкреонекроза. В сб. Вишневецкий В.А., Гальперин Э.И., Степанова Ю.А., и др. Материалы пленума правления Ассоциации гепато-панкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Самара, 2015. С. 74–76.
10. Зубарев П.Н., Косачев И.Д., Паскарь Т.В. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите // Вестник СПбГУ. Сер. 11. Медицина. 2009. № 4. С. 161–168.
11. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Рогаль М.Л., Омелянович Д.А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 10. С. 11–15. DOI: 10.17116/hirurgia20161011-15
12. Hoffmann J.J. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker // *Biochem. Med*. 2011. Vol. 21, No. 3. P. 282–290.

3. Daryapeyma A, Pedersen G, Laxdal E, et al. Neutrophil CD64 as a marker for postoperative infection: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(1):100–103. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.03.012
4. Litvin AA, Rebrova OYu. Decision support systems in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016;(2(48)):10–17. (In Russ.)

5. Ivanov AM, Zhdanov KV, Krivoruchko AB. Prospective technologies and research in medical laboratory diagnostics. *Military Medical Journal*. 2013;334(6):54–57. (In Russ.)
6. Ivanusa SYa, Lazutkin MV, Chebotar' AV. Diagnosis and prevention of infectious complications of acute pancreatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2):198–203. (In Russ.)
7. El'skiy IK, Shirshov IV, Medvedev AV. Features of assessing the severity of acute necrotizing pancreatitis and their prognostic value. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2017;2(2–3):238–242. (In Russ.)
8. Mantke R, Lippert H, Büchler MV, et al., eds. *International Practices in Pancreatic Surgery*. Heidelberg: Springer; 2013.
9. Kotiv BN, Ivanusa SYa, Dzidzava II, et al. Minimally invasive methods in prevention and treatment of infected pancreonecrosis. In: Vishnevskiy VA, Gal'perin EI, Stepanova YuA, et al., ed. *Materials of the Plenum of the Board of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries*. Samara; 2015: 74–76. (In Russ.)
10. Zubarev PN, Kosachev ID, Paskar' TV. Causes of fatal outcomes in acute destructive pancreatitis. *Bulletin of St. Petersburg State University. Series 11, Medicine*. 2009;(4):161–168. (In Russ.)
11. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Rogal' ML, Omel'yanovich DA. Long-term results of treatment of severe acute pancreatitis. *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(10):11–15. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia20161011-15
12. Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem. Med*. 2011; 21(3): 282–290.

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Сергеевич Сыщиков, курсант 2 курса 6 факультета; eLibrary SPIN: 9888-8494; e-mail: pivovarchik26@gmail.com

***Сергей Александрович Алентьев**, докт. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Author ID: 257657; eLibrary SPIN: 9029-8278; e-mail: alentev@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry S. Sishchikov, cadet of the 2nd year of the 6th faculty; eLibrary SPIN: 9888-8494; e-mail: pivovarchik26@gmail.com

***Sergey A. Alent'ev**, M.D., D.Sc. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Author ID: 257657; eLibrary SPIN: 9029-8278; e-mail: alentev@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author