

Диагностическая и прогностическая значимость С-реактивного белка и сывороточного ферритина при остром панкреатите

*432 Главный военный клинический медицинский центр ВС РФ¹,
Кафедра военно-полевой хирургии ВмедФ в БГМУ²*

В оригинальной статье произведена оценка ранних прогностических маркеров С-реактивного белка (С-РБ) и сывороточного ферритина (СФ) с точки зрения патофизиологии динамики системного воспалительного ответа при тяжелом остром панкреатите. Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, доиммунное воспаление, острофазовый ответ, белки острофазового ответа (БОФО), С-реактивный белок (СРБ), сывороточный ферритин (СФ).

Неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП) и увеличение доли некротического панкреатита (НП), неопределенность в вопросах классификации, трудности ранней диагностики, объективной оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания, отсутствие единого подхода к лечебной тактике и высокая летальность определяют необходимость дальнейшего изучения клинических аспектов данной патологии. При этом одной из ключевых задач является разработка эффективных маркеров, позволяющих своевременно диагностировать НП и прогнозировать развитие его гнойных осложнений, оценивать адекватность проводимой консервативной терапии.

Наиболее важной особенностью эволюции ОП является формирование разнообразных по тяжести состояния и характеристике клинико-морфологических форм заболевания [5,14]. Спектр основных вариантов некротического и воспалительного процесса широко варьирует от интерстициального панкреатита до развития осложненных форм стерильного и инфицированного панкреонекроза [17].

Основу НП, который достигает 15-25% от числа больных ОП [В. И. Филин, 1982; Glooret et al., 2002], составляет панкреонекроз - повреждение ткани поджелудочной железы (ПЖ) в результате воздействия таких факторов патогенеза, как панкреатическая гиперсекреция, протоковая гипертензия, внутриорганный активация ферментов, ишемия и т. д. [15,16].

В ответ на повреждение ПЖ изменяется гомеостаз организма. Начальные нарушения носят локальный характер, при этом в месте повреждения, кроме активированных панкреатических ферментов, выделяются стресс-протеины, белки теплового шока, цитокины клеток соединительной ткани и макрофагальные ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6, являющиеся медиаторами доиммунного воспаления [17]. На локализацию воспаления направлены и реакция микроциркуляторного русла, активация эндотелия, повышение сосудистой проницаемости и регионарной экссудации, экстравазация лейкоцитов (фагоцитов-нейтрофилов) [6,13,17]. Развивающийся локальный отек ПЖ препятствует всасыванию продуктов повреждения в системную циркуляцию. В месте локального воспаления происходит поглощение продуктов повреждения клетками неспецифической резистентности организма, которые в норме обладают способностью мигрировать в регионарные лимфатические узлы. При несостоятельности защитного барьера и/или попадании

через лимфатическую систему в системный кровоток этих медиаторов развивается острофазовый ответ организма (ОФО) [17].

Биологическую основу ОФО составляют доиммунные механизмы физиологической резистентности к инфекциям и продуктам повреждения собственных тканей [17]. ОФО предшествует реакции иммунной системы в динамике патологических состояний [11,23,40], реализуется факторами доиммунной резистентности [17], а амплитуда и характер ответа зависят от степени напряженности первичного воспаления [24,26].

В настоящее время под факторами доиммунной резистентности подразумевают до 30 белков плазмы крови, относящихся к различным функциональным классам [2,4,10,17], концентрация которых значительно возрастает при ОФО.

Многие белки ОФО (БОФО) являются ингибиторами протеиназ, освобождающихся из лейкоцитов воспалительного экссудата [10,11,31,32,34]. При увеличении концентрации этих белков снижается степень вторично-опосредованного повреждения тканей. По мнению ряда авторов [7,21,29,41], уровни С-реактивного белка (СРБ), а также плазменной эластазы, α 1-антитрипсина сыворотки могут служить биохимическими маркерами повреждения тканей и наличия инфекции. Определение БОФО в клинике должно применяться для диагностики и прогнозирования течения заболевания, мониторинга проводимой терапии [2,5,6,7,8,12,13, 14,15,16,22].

Большой интерес для специалистов неотложной медицины представляет изучение ОФО при ОП. Так, М. Armengol-Carrasco et al.[19] считают БОФО специфическими маркерами для прогнозирования гнойных осложнений ОП. Предпринимаются попытки прогнозировать результаты хирургических вмешательств при ОП в зависимости от динамики показателей БОФО [45], перспективным считается оценка адекватности антибиотикотерапии, основанная на этом принципе.

В настоящее время хорошо изучена диагностическая и прогностическая роль СРБ при ОП [20,27,38, 39,43]. Биохимическим сигналом для повышенного синтеза БОФО служит появление в системной циркуляции цитокинов доиммунного воспаления - ИЛ-6 и, опосредованно, TNF- α и ИЛ-1, что бывает в случаях генерализации воспаления в ответ на повреждение ПЖ [6,13,17]. Значительные количества БОФО появляются в крови в течение первых 2-х суток развития острого процесса, когда специфических антител еще нет, а фагоцитарная активность находится в стадии максимального напряжения. В этот период БОФО реагируют на повреждение, СРБ связывает широкий спектр субстратов повреждения тканей и микробов и опсонизирует их для фагоцитоза и/или лизиса с участием комплемента, т. е. СРБ является растворимым рецептором, распознающим патоген во внутренней среде.

Данные литературы свидетельствуют о наличии тесной корреляции между тяжестью ОП и концентрацией СРБ в крови [19,20,39]. Кроме того, СРБ считается одним из критериев, позволяющих дифференцировать отечный (интерстициальный) и некротический панкреатит [27,37,38,39,43], хотя имеются сообщения, оспаривающие это утверждение [32].

К другому классу БОФО относятся металлопротеины - белки сыворотки крови, в норме и патологии участвующие в депонировании, транспорте и обезвреживании ионов металлов переменной валентности. Интерес к исследованию этих белков, заметно возросший в последние годы, обусловлен их ролью в функционировании антиоксидантной системы организма [4,34] во время острой фазы воспаления [1,2,5,6,8,10,18].

Сывороточный ферритин (СФ) - важнейший железосодержащий белок организма, синтезируемый клетками печени, селезенки, костного мозга а также ряда других органов [28] и депонирующий железо в растворимой нетоксичной и легкодоступной форме. В физиологических условиях уровень СФ коррелирует с запасами железа в организме, однако, в условиях патологии связь ферритинемии с показателями, характеризующими обмен железа, исчезает. При остром воспалении уровень СФ резко возрастает, что позволяет рассматривать его как острофазный белок, участвующий в механизмах доиммунной резистентности организма [9,16,35,36].

При ОП основной причиной увеличения содержания ферритина в крови служит перераспределение железа в клетках макрофагальной системы, являющихся компонентами протеолитических каскадных реакций и активирующихся при деструктивных неинфекционных и инфекционных процессах, а также при высвобождении внутриклеточной фракции при некрозе клеток. Изменение концентрации ферритина тесно связано с изменением его метаболизма в энтероците при синдроме кишечной (энтеральной) недостаточности, возникающей при ОП [17,28].

В условиях патологии синтез СФ, также как и СРБ, индуцируется цитокинами - ФНО- α , Ил-1 [42,44], что может расцениваться как цитопротективный ответ, направленный на локализацию воспаления и торможение окислительного стресса [34]. Отмечено, что повышение содержания СФ в условиях патологии коррелирует с уровнями С-реактивного белка а также других общепризнанных маркеров воспаления (ФНО α , Ил-1b, Ил-8, калликреина и др.) [8,12,25].

Имеющиеся в литературе сведения о целесообразности использования СФ в качестве биомаркера интенсивности воспалительного процесса при перитоните [8], развитии сахарного диабета II типа у здоровых лиц [35], воспалении [24] указывают на возможную диагностическую и прогностическую значимость этого белка и при ОП.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования стала оценка возможности использования количественных показателей уровней СРБ и СФ в качестве диагностических и прогностических маркеров острого воспаления при ОП.

Материал и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 41 больного ОП в отделениях анестезиологии и реаниматологии (ОАР) клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска и 432-го Главного военного клинического медицинского центра ВС РБ за период 1999-2007г.

Все больные были мужского пола, средней возраст составил $50,29 \pm 15,18$ года. Во всех случаях установлена алиментарно-токсическая этиология ОП.

В ОАР больные госпитализировались в период от 6 до 72 часов от начала заболевания.

Согласно классификации, принятой на Международном симпозиуме по ОП в Атланте (1992), выделены 3 группы больных: с панкреатитом отечным (интерстициальным) (n = 12); с панкреатитом некротическим стерильным (ПНс) (n = 14); с панкреатитом некротическим инфицированным (ПНи) (n= 15).

Для объективной оценки тяжести состояния больных и прогнозирования течения и исхода заболевания применялись интегральные шкалы APACHE II, SOFA, SAPS. Помимо необходимых лабораторных показателей, всем больным при

поступлении и в динамике заболевания на 1, 3, 5 и 10 сутки определяли уровни СРБ и СФ.

Содержание СРБ определялось методом турбодиметрии с длиной волны $\lambda=340$ нм на аппарате «Mindray BC-330» (КНР) и диагностическим комплектом «CORMAY CRP» (Польша). Содержание СФ определяли методом иммуноферментного анализа наборами реагентов «ИФА-Ферритин» (Институт биоорганической химии НАН Республики Беларусь). Нормальные значения для взрослых мужчин определены у 15 доноров призывного возраста: СФ - $90,07 \pm 23$ нг/мл, СРБ - ≤ 8 мг/л.

Все больные получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую уровню оказания специализированной реаниматологической помощи.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием прикладной программы «STATISTICA 6,0». Вычислялись средние арифметические величины (M) и средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий непараметрических сравниваемых показателей оценивалась по критерию Wilcoxon.

Результаты и обсуждение

У больных с интерстициальным панкреатитом (n=12) отмечалось благоприятное течение заболевания. На фоне стандартной консервативной терапии у данной группы больных отмечалась отчетливая положительная динамика: в первые сутки лечения купировался болевой синдром, исчезали тошнота, рвота. В первые 48 часов от поступления в ОАР произведена оценка тяжести состояния больных и динамики патологического процесса по APACHE II $6,3 \pm 1,5$ (3-8 баллов) и SAPS $7,3 \pm 1,5$ (6-9 баллов), а также по SOFA $2,0 \pm 1,2$ (1-4 баллов). Двоим больным из группы произведена видеолaparоскопия с целью верификации диагноза.

В группе (n=14) со стерильным некротическим панкреатитом (ПН-с) в первые 48 часов от поступления в ОАР тяжесть состояния больных оценивалась по APACHE II $7,9 \pm 3,8$ (4-14 баллов), SOFA $3,3 \pm 1,5$ (2-5 баллов), SAPS $8,3 \pm 1,5$ (6-9 баллов). Пяти больным (35,7%) были выполнены видеолaparоскопические вмешательства, санация и дренирование брюшной полости.

В группе больных с ПН-с в первые трое суток на фоне ферментной токсемии отмечено нарастание значений СРБ до $285,81 \pm 19,38$ мг/л, а затем быстрое снижение величины показателя к 5 суткам до $166,20 \pm 16,07$ мг/л с последующим плавным снижением до $65,27 \pm 41,31$ мг/л к 10 суткам (табл. 2).

В группе (n=15) с инфицированным некротическим панкреатитом (ПН-и) в первые 48 часов от поступления в ОАР тяжесть состояния больных оценивалась по APACHE II $14,6 \pm 3,6$ (11-20 баллов), SOFA $5,4 \pm 1,3$ (4-7 баллов), SAPS $9,0 \pm 2,3$ (6-13 баллов) и были диагностированы осложнения (табл. 1).

Табл. 1. Развившиеся осложнения в группе больных с инфицированным некротическим панкреатитом.

Осложнение	Количество больных	
	абс.	%
Гнойный оментобурит	4	26,7
Нагноившаяся псевдокиста	1	6,7
Панкреатогенный абсцесс	3	20,0
Флегмона забрюшинного пространства	7	46,6
Всего:	15	100

Всем больным этой группы были выполнены оперативные вмешательства. Послеоперационная летальность в этой группе составила 20% (3/15) Причина смерти -

полиорганная недостаточность на фоне абдоминального сепсиса, верифицированного микробиологически.

У больных с инфицированным панкреонекрозом отмечено увеличение СРБ к 1-3 м суткам до $348,00 \pm 30,85$ мг/л с последующим снижением показателя к 5 суткам до $243,28 \pm 24,14$ мг/л. Далее регистрировалось плато значений СРБ $221,37 \pm 21,77$ мг/л (табл. 2).

Табл. 2. Динамика концентраций СРБ (мг/л) при клинко-морфологических формах ОП в зависимости от времени поступления в ОАР.

СРБ (мг/л)	Панкреатит отечный (интерстициальный) (n=12) ²	Панкреатит некротический (панкреонекроз) стерильный (n=14) ^{1,2}	Панкреатит некротический (панкреонекроз) инфицированный (n=15) ¹
Поступление	105,40±23,85	225,37±41,15	263,24±50,03
1 сутки	161,18±51,42	285,81±19,38	348,00±30,85
3 сутки	96,07±58,73	244,19±20,14	274,09±28,23
5 сутки	62,37±40,44	166,20±16,07	243,28±24,14
10 сутки	15,44±11,37	65,27±41,31	221,37±21,77

Примечание:

1. $p_1 = 0,054$ в группе сравнения стерильного и инфицированного некротического панкреатита.

2. $p_2 = 0,004$ в группе сравнения интерстициального и стерильного некротического панкреатита

Полученные количественные данные концентраций СРБ при локальном развитии воспалительного процесса (отечный панкреатит) $161,18 \pm 51,42$ мг/л на 1 сутки заболевания отличаются от концентраций при стерильном некротическом панкреатите, - $285,81 \pm 19,38$ мг/л, который патофизиологически характеризуется малым выбросом цитокинов и воспалительных субстанций за пределы зоны локального воспаления, которые достигают тканевых макрофагов в печени и легких с их пороговой стимуляцией, синтезом СРБ. При дальнейшем прогрессировании болезни, выходе за пределы зоны ограниченного воспаления некротического панкреатита и системном выбросе цитокинов, воспалительных субстратов не только из некротического очага, но и из функционально нарушенного естественного барьера - кишечника в результате транслокационного синдрома развивается инфицированный некротический панкреатит с концентрацией СРБ $348,00 \pm 30,85$ мг/л уже в первые сутки поступления в ОАР, что отражено в динамике СРБ в графике 1.

При исследовании концентраций СФ в тех же группах больных получены данные, которые имеют корреляционную зависимость с изменениями СРБ. Данные изменений концентрации СФ отражены в табл. 3.

Таб.№ 3. Динамика концентраций ферритина (медиана ,нг/мл) в клинко-морфологических формах ОП в зависимости от времени поступления в ОАР.

Время от поступления в ОАР	Панкреатит отечный (интерстициальный) (n=12) ²	Панкреатит некротический (панкреонекроз) стерильный (n=14) ^{1,2}	Панкреатит некротический (панкреонекроз) инфицированный (n=15) ¹
Поступление	121,2667	1075,364	2562,127
1 сутки	152,7292	1116,843	2991,288
3 сутки	126,2875	727,043	2130,407
5 сутки	81,3250	526,696	1914,925
10 сутки	32,5000	585,400	1706,593

Примечание:

1. $p_1 = 0,016$ в группе сравнения стерильного и инфицированного некротического панкреатита.

2. $p_2 = 0,002$ в группе сравнения интерстициального и стерильного некротического панкреатита.

Увеличение концентрации СФ в почти в три раза с 1116,84 к 2991,29 нг/мл в эволюции ОП от стерильного к инфицированному отражает изменение свойств СФ от «носителя железа» с участием в окислительно-восстановительных процессах к функции БОФО, работающего в начальной точке запуска транслокационного синдрома и инфицирования некротического панкреатита,- кишечной каемке и энтероците.

Полученные нами результаты отражают динамику перехода воспаления от локального к системному и соответствуют трансформации клинико-морфологических форм от отечного к некротическому и от стерильного к инфицированному, представленному на следующих графиках (график 1 и 2).

График 1. Концентрации С-зактивного белка(мг/л) при тяжелом остром панкреатите.

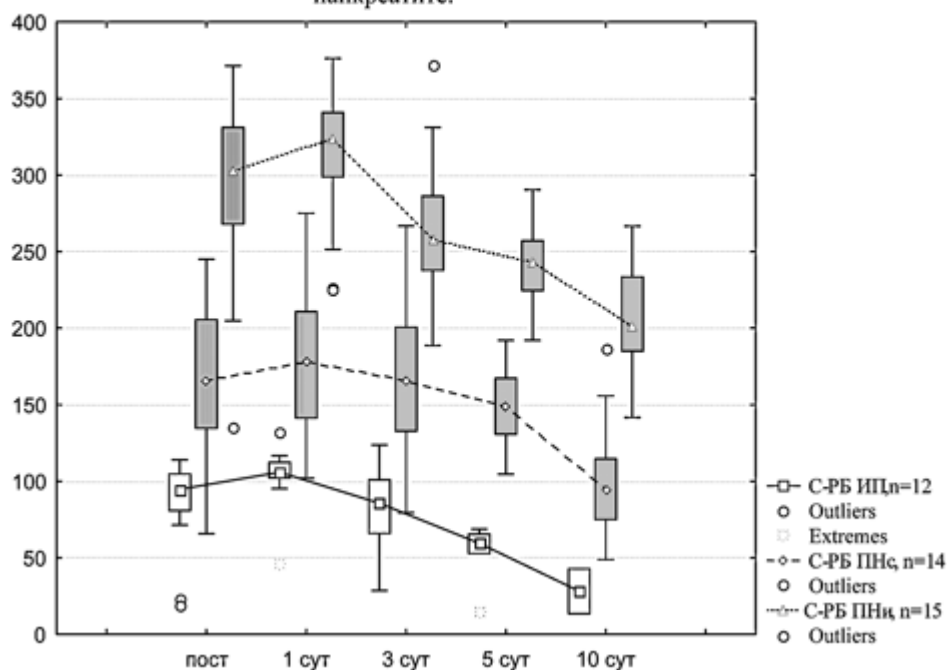
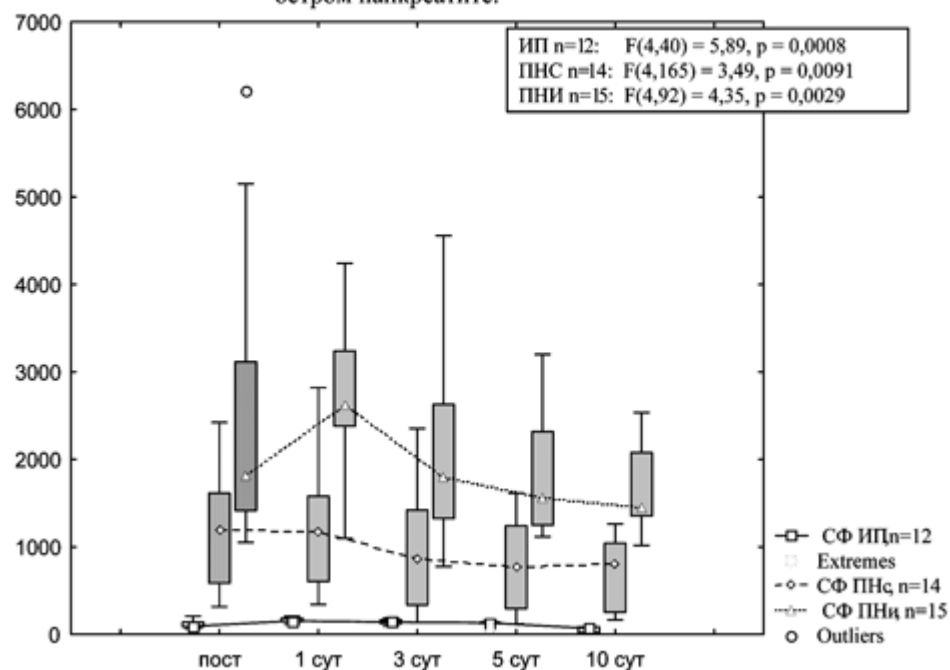


График 2. Концентрации сывороточного ферритина (нг/мл) при тяжелом остром панкреатите.



Учитывая, что по данным МЗ РБ до 38% больных с некротическим панкреатитом поступают в хирургический стационар позже 24 часов от начала заболевания, а оценка тяжести по интегральным шкалам не проводится и/или возможна только в следующие 24-48 часов пребывания в стационаре, возрастает диагностическая и прогностическая значимость таких ранних маркеров воспаления как СФ и СРБ, требующих дальнейшего изучения и поиска четких предиктивных концентрационных значений, в зависимости от сроков начала заболевания, регионарных особенностей и преморбидного фона.

Выводы:

1. Каждой из морфологических форм ОП соответствует свой определенный уровень СРБ и СФ.
2. Динамика уровня СРБ и СФ отражает стадийность процесса: отек, некроз и инфицирование при тяжелом панкреатите.
3. Определение уровней маркеров (СРБ, ферритин) способствует более ранней диагностике некротических (абактериальных и инфицированных) форм ОП, что позволяет своевременно проводить изменения в тактике лечения.

Литература

1. Адамян, А. И., Гуляев, А. А., Иванина, Т. А. и др. Острофазный ответ и белки плазмы крови при остром холецистите. Клиническая диагностика. 1997. № 11. С. 8-10.
2. Алешкин, В. А., Новикова, Л. И., Лютов, А. Г. и др. Белки острой фазы и их клиническое значение. Клиническая медицина. 1988. № 8. С. 39-48.
3. Бескосный, А. А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2003. № 1. С. 24-32.
4. Белая, О. Л., Фомина, И. Г., Байдер, Л. М. и др. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферрин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией. Клиническая медицина. 2006. № 7. С. 46-50.
5. Бокерия, Л. А., Голухова, Е. З., Чичкова, М. А. Острофазовые маркеры патологического процесса в прогнозировании характера клинического течения экссудативного перикардита после кардиохирургических вмешательств. Современная медицина: теория и практика. 2004. № 4. С. 2-8.
6. Гаин, Ю. М., Леонович С. И., Завада, Н. В. и др. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. Минск: Юнипресс, 2001. 255 с.
7. Гаин, Ю. М., Хулуп, Г. Я., Завада, Н. В., Алексеев, С. А., Богдан, В. Г. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии. Минск, 2005. 299 с., ил.
8. Илюкевич, Г. В., Смирнова, Л. А. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните. Весці НАН Беларусі. Сер. мед-біял. навук. 2002. № 2. С. 23-25.
9. Назаренко, Г. И., Кишкун, А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000. 544 с.
10. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
11. Кошелькова, Л. В. Соотношение белков острой фазы и показателей гуморального иммунитета: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 22 с.
12. Парамонов, А. Д., Моисеев, С. В., Фомин, В. И. и др. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2005. № 2. С. 25-29.

13. Савельев, В. С., Филимонов, М. И., Гельфанд, Б. Р., Бурневич, С. З. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы. *Анналы хирургии*. 2003. № 1. С. 12-19.
14. Сумная, Д. Б., Кучин, Д. Г. Роль металлопротеидов (ферритина и церулоплазмина) в диагностике менингита в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы. *Нейроиммунология*. 2005. № 3. С. 12-13.
15. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под редакцией Савельева В.С. Триада-Х, 2004.
16. Толстой, А. Д., Панов, В. П., Захарова, Е. В., Бекбауов, С. Ф. Шок при остром панкреатите. СПб.: Изд-во «Скиф», 2004. 64 с.
17. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
18. Al-Delaimy, W.K., Jansen, E.H. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. *Biomarkers*. 2006. 11(4):370-382.
19. Armengol-Carrasco, M, Oiler, B, Escudero, LE, Roca, J, Gener, J, Rodriguez, N, del Moral, P, Moreno, P. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis // *Dig. Surg*. 1999. Vol. 16. № 2. P. 125-129.
20. Clyne, B., Olshaker, J.S. The C-reactive protein // *J. Emerg. Med*. 1999. Vol. 17. № 6. P. 1019-1025.
21. Crockson, R. A., Payne, C. J., Ratcliff, A. P. et al. Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma // *Clin. Chim. Acta*. 1996. № 14. P. 435.
22. DeVita, L., Balisteri, C.R., Arcolio, F. et al. Systemic inflammatory response in elderly patients following hernioplastical operation. *Immun. Ageing*. 2006. 29; 3:3.
23. Dionigi, R., Dominiononi, L., Benevento, A. et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. Open cholecystectomy // *Hepatogastroenterology*. 1994. Vol. 41. № 5. P. 471-476.
24. Harrison, PM, Arosio, P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1996; 1275: 161-203.
25. Huang, H.H., Yan, H.C. Association of in vitro oxidative stress, serum ferritin concentration and C-reactive protein in febrile emergency room patients. *J. Clin. Invest*. 2005. 28(2): 48-54.
26. Kawai, T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP. *Rinsho Biori*. 2000. Vol. 48. № 8. P. 719-721.
27. Ignjatovic, S., Majkic-Singh, N., Mitrovic, M., Gvozdenovic, M. Biochemical evaluation of patient with acute pancreatitis // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2000. Vol. 38. № 11. P. 1141-1144.
28. 1999 Report of the UNICEF/WHO Regional Consultation Prevention and Control of Iron Deficiency Anemia in Women and Children. 3-5 February 1999, Geneva, Switzerland.
29. Fassbender, R., Pargger, H., Muller, W., Zimmerli, W. Interleukin-6 and acute-phase proteine concentration in surgical intensive care unit patients: diagnostic singus in nosocomial infection // *Crit. Care. Med*. 1993. Vol. 21. № 8. P. 1175-1180.
30. Fitzgerald, R., Andel, H., Graninger, W., Zadrobilek, E., Lackner, FX. The role of interleukin-6 in the perioperative acute phase reaction during abdominal surgery. 2-international congress on the immune consequence of trauma shock and sepsis. Munchen, 1991. P. 235-237.
31. Li, J. J., Me Adam, KPWJ, Bausserman, LL. The regulatory role of acute phase reactants

- on human immune responses. *Ann-4 Acad. Seic.* 1982. P. 389-456.
32. Manes, G, Spada, OA, Rabitti, PG, Pacelli, L, Iannaccone, L, Uomo, G. Serum interleukin-6 in acute pancreatitis due to common bile duct stones. A reliable marker of necrosis // *Recenti Prog. Med.* 1997. Vol. 88. № 2. P. 69-72.
33. Mc.Mahon, M.J., Bowen, M., Mayer, A.D. Relation of alpha 2-makroglobulin and other antiproteases to the clinical features of acute pancreatitis // *Am. J. Surg.* 1984. № 147. P. 164.
34. Orino, K., Tsuji, Y., Torti, F.M., Torti, S.V. Adenovirus E1A blocks oxidant-dependent ferritin induction and sensitizes cells to pro-oxidant cytotoxicity. *FEBS Lett.* 1999; 461:334-338.
35. Milman, N, Pedersen, L. The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. *Oncology reports*, 2002; 9: 193-198.
36. Munro, HN, Linder, MC. Ferritin structure, biosynthesis, and function. *Physiological Reviews.* 1978; 58: 317-396.
37. Neoptolemos, JP, Kempainen, EA, Mayer, JM, Fitzpatrick, JM, Raraty, MG, Slavin, J, Beger, HG. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study // *Lancet.* 2000. Vol. 355. № 9219. P. 1955-1960.
38. Pezzilli, R, Morselli-Labate, AM, Barakat, B. Is the association of serum lipase with beta2-microglobulin or C-reactive protein useful for establishing the diagnosis and prognosis of patients with acute pancreatitis? // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998. Vol. 36. № 12. P. 963-967.
39. Rau, B, Steinbach, G, Baumgart, K, Gansauge, F, Grunert, A, Beger, HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28. № 3. P. 736-742.
40. Sakai, H., Mori, K., Suzuki, K., Katayama, Y., Matsuyama, T. The clinical significance of interleukin-6 as inflammatory marker (the studies in patients with open heart surgery) // *Rinsho-Bycri.* 1994. Vol. 42. № 11. P. 1151-1157.
41. Stahl, W. M. Acute phase protein response to tissue injury // *Crit. Care Med.* 1987. Vol. 15. № 6. P. 545-550.
42. Torti, S.V., Kwak, E.L., Miler, S.C. et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor-necrosis factor-inducible gene. *J. Biol. Chem.* 1988; 263:12638-12644.
43. Uchikov, PA, Sirakova, IP, Murdjeva, MA, Uchikov, AP. Changes in plasma levels of acute phase proteins in pancreatitis // *Folia Med. (Plovdiv).* 2000. Vol. 42. № 1. P. 23-30.
44. Wei, Y., Miller, S.C., Tsuji, Y., Torti, S.V., Torti, F.M. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 169:289-296.
45. Yamamoto, M, Takeyama, Y, Ueda, T, Hori, Y, Nishikawa, J, Saitoh, Y. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: factors which affect the surgical results // *Hepatogastroenterology.* 1997. Vol. 44. № 18. P. 1560-1564.