

УДК 616.37—002.2—092
© В.Г.Фирсова, В.В.Паршиков

Острый панкреатит: современные подходы к консервативному лечению

В.Г.ФИРСОВА, В.В.ПАРШИКОВ

Acute pancreatitis: current approaches to conservative treatment

V.G.FIRSOVA, V.V.PARSHIKOV

Нижегородская государственная медицинская академия

Острый панкреатит (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний в хирургической практике [10,17,33,45]. Важнейшим этапом в лечении данной категории пациентов считают комплекс консервативных мероприятий, которые принято обозначать термином «базисная терапия» [1,37]. В целом ряде работ предложены ее основные составляющие: купирование боли и рвоты, коррекция волевых нарушений и кислотно-основного состояния, купирование расстройств микроциркуляции, торможение внешней секреции поджелудочной железы (ПЖ), активная детоксикация, восполнение дефицита энергии, антимиаторная терапия, профилактика инфицирования очагов некроза, метаболическая коррекция [1,2,4,17,45]. Указанные компоненты лечебной программы рекомендуют реализовывать как можно раньше, когда их предполагаемая эффективность максимальна [23]. До настоящего времени среди ученых и клиницистов нет единого мнения по многим вопросам неоперативного лечения ОП. Тактика ведения указанной категории больных неоднократно менялась [6,35]. Этому способствует крайняя неоднородность групп пациентов по тяжести заболевания, отсутствие четкого понимания механизмов развития данной патологии, недостаточное количество многоцентровых объемных рандомизированных исследований, посвященных этим проблемам и неоднозначные, а иногда и противоречивые результаты [35,49]. Разработанные к настоящему времени методы консервативного лечения направлены на борьбу с последствиями развивающейся тяжелой воспалительной реакции в ПЖ и организме в целом. Они являются патогенетическими по отношению к осложнениям ОП и не оказывают специфического влияния на молекулярные механизмы повреждения самой железы [49]. Патофизиологическим и морфологическим обоснованием такого подхода являются не только клинические наблюдения, но и экспериментальные данные, авторы которых указывают на необходимость купирования энзимной токсемии и прерывание системного протеолиза [38]. В настоящей работе представлен анализ современных взглядов на различные аспекты неоперативного лечения ОП, понимание которых может способствовать осознанному

продвижению вперед в снижении летальности от тяжелых форм этого заболевания.

Лечение большинства тяжелых хирургических пациентов начинают с инфузионной терапии, но при ОП регидратация имеет особое значение. Установлено, что гиповолемия ведет к дальнейшему снижению перфузии ПЖ и прогрессированию некротического панкреатита, причем активное возмещение дефицита жидкости имеет решающее значение [58]. Провоспалительные цитокины способны инициировать гиперкоагуляцию, что приводит к микротромбозам и усугубляет расстройства микроциркуляции и тканевую гипоксию, в том числе и в самой ПЖ [18,21,22,49]. Поэтому феномен гемоконцентрации считают не только одним из специфических признаков ОП, но и мишенью для проведения адекватной инфузионной терапии [43,49]. Последнюю следует хорошо контролировать, проводить с учетом почасового диуреза, гематокрита и оценкой показателей витальных функций [43]. В иных случаях усиливается секвестрация жидкости в третье пространство, всегда имеющая место при ОП. Это способствует развитию синдрома высокого внутрибрюшного давления и нарастанию полиорганной недостаточности (ПОН). В контексте влияния на микроциркуляцию в ПЖ большое значение придать эпидуральной анестезии (ЭА) [2,7,48]. Симпатолитический эффект последней способствует ликвидации рефлекторного сосудистого спазма и улучшению перфузии органов [10,72]. В совокупности с блокированием болевых импульсов и висцеро-висцеральных рефлексов, снижением уровней нейрогуморальных факторов боли, купированием пареза кишечника за счет преобладания парасимпатического звена, нормализацией функции тучных клеток, пролонгированная ЭА на грудном уровне оказывает выраженный положительный эффект в лечении больных тяжелым ОП [16,65].

Стратегия применения препаратов соматостатина (СС) и его аналогов до настоящего времени является спорной. Механизм их действия в физиологических условиях многогранен, реализуется через непосредственное связывание СС с рецепторами на ацинарных клетках и подавление секреции ПЖ, а также за счет торможения синтеза секретина, холецистокинина и

других гормонов желудочно-кишечного тракта [8,12]. Однако массивная внутриклеточная активация предсуществующих ферментов при ОП путем обратной связи блокирует синтез новых энзимов, что является естественным механизмом угнетения секреции. Доказано, что в данной ситуации уменьшается и экспрессия рецепторов к СС на рецепторах ацинарных клеток [93]. Наблюдаемые противовоспалительный и цитопротективный эффект СС и его полусинтетических аналогов реализуются за счет изменения обмена эйкозаноидов [52]. Выявлено, что СС в большей степени влияет на механизмы воспаления и в меньшей - на уровень ферментации при ОП [59]. Данные об эффективности СС при экспериментальном ОП и в клинической практике противоречивы [39,52,89]. Авторы исследований, проведенных на лабораторных животных, считают СС и его аналоги эталонами в лечении деструктивного ОП и сравнивают с ним другие средства [19,39]. Самое крупное проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, посвященное данному вопросу, было проведено в Германии (302 пациента). По результатам работы не было выявлено достоверных отличий в отношении летальности, количества осложнений, хирургических вмешательств и длительности пребывания в стационаре в группах с применением октреотида и плацебо [89]. Мета-анализ 4 клинических исследований показал, что октреотид не уменьшает количество хирургических вмешательств у больных с ОП, не снижает частоту развития сепсиса, не уменьшает летальность, а также общее количество осложнений, поэтому не может быть рекомендован для рутинного применения при ОП [75].

Положительные результаты применения СС при экспериментальном ОП и неоднозначные клинические результаты могут быть объяснены следующим. В опытах на лабораторных животных исследователи использовали совершенно иную схему введения препарата (перед воздействием этиологического фактора или в первые минуты после него), а выбранные авторами дозировки лекарственного средства в десятки раз превышали применяемые в хирургической практике [19,39].

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования ингибиторов протеаз (ИП). Известен 50-летний опыт их применения при ОП, но большинство ранее проведенных исследований не соответствовали требованиям доказательной медицины, а в мета-анализе результаты использования ИП однозначно признаны неприемлемыми [85]. Несмотря на противоречивость данных, ИП в настоящее время включены в протоколы лечения больных тяжелым ОП во многих странах [1,32,65].

Другой аспект консервативного лечения, по которому не существует единого мнения – это вопрос профилактического назначения антибиотиков при диагностированном деструктивном панкреатите, а также стратегия антибактериальной терапии при его инфицированных формах.

Известно, что летальность от инфицированного панкреонекроза в 2-3 раза выше, чем при стерильном процессе [58]. Представляется логичным включать в базисную терапию ОП антибиотики для снижения частоты инфицирования, что могло бы привести к патогенетически обоснованному снижению частоты гнойных осложнений и улучшить прогноз [60,78,96]. Однако в рандомизированных исследованиях по профилактическому назначению антибиотиков при некротическом ОП не было обнаружено статистически значимого уменьшения частоты развития инфицированного некроза, инфекционных осложнений экстрапанкреатической локализации, неблагоприятных исходов заболевания. Также не было выявлено влияния на потребность в оперативном лечении и возникновение микозов. Из всех групп антибактериальных препаратов, применяемых в хирургии, только карбапенемы достоверно снижают частоту инфицирования панкреатического некроза, но влияние этих средств на другие указанные выше показатели статистически не значимо [53,57,73,91]. В каждую из приведенных работ было включено небольшое количество пациентов (не более 114), лишь некоторые из проведенных исследований были двойными слепыми плацебо-контролируемыми. Ряд авторов рассматривают как единственное рациональное показание к назначению антибиотиков подтверждение панкреатической инфекции [84,87,67,92]. В то же время, прогнозирование и диагностика инфицированного панкреонекроза представляют определенные трудности. Распространенные формы некротического ОП практически всегда инфицируются, причем в некоторых случаях уже на первой неделе заболевания [51]. Наряду с клиническим ухудшением состояния больного (нарастание интоксикации, ПОН, стойкая лихорадка) опорными лабораторными критериями служат следующие: повышение в плазме крови уровней С-реактивного белка (СРБ) более 60-80 мг/л, прокальцитонина свыше 1,8 нг/мл, значительное увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 [10,24,64,81]. Однако количественное определение указанных серологических маркеров, за исключением СРБ, не является широкодоступным. Наибольшей чувствительностью и специфичностью (до 90%) обладает тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвукографическим наведением или под контролем компьютерной томографии, хотя, ввиду инвазивности процедуры, она сама по себе может привести к инфицированию [28,50,58,66]. В большинстве клиник России и зарубежных стран все же используется раннее назначение антибиотиков при панкреонекрозе, что связано как с трудностью своевременной и точной дифференциальной диагностики стерильных и инфицированных форм, так и с наличием многолетнего опыта, указывающего на возможность только консервативного лечения некротического панкреатита. Большую роль играет также высокий риск развития пневмонии у данной категории тяжелых больных, а также другие ситуации

(например, холангит при билиарном панкреатите), требующие применения антибактериальных средств [1,58]. Среди назначаемых препаратов предпочтение отдается антибиотикам широкого или ультраширокого спектра действия, обладающих достаточной пене-трацией в ткань ПЖ, – карбапенемам, цефалоспори-нам III-IV поколений в сочетании с антианаэробными препаратами, цефоперазону/сульбактаму, фторхино-лонам последних поколений (левофлоксацин в соче-тании с антианаэробными препаратами, моксифлокса-цин) [29,50,53,66,67,68,73,84]. Дальнейшую коррекцию антибактериальной терапии проводят по результатам бактериологических посевов из зоны некроза или ис-следования гемокультуры. Необходимо учитывать, что длительное применение антибиотиков ведет к смене флоры с преимущественно грамотрицательной на грамположительную, в том числе к появлению метициллин - резистентных штаммов. Другой важной проблемой при лечении больных тяжелым ОП явля-ется грибковая инфекция, которую выявляют у трети пациентов на фоне пролонгированного использования антибиотиков [77]. Присоединение кандидоза ассоци-ровано с увеличением летальности [77]. К настояще-му времени не проведено рандомизированных иссле-дований, посвященных роли профилактики грибковой инфекции при панкреонекрозе.

Вопросы иммунокоррекции при ОП также не имеют однозначного понимания среди хирургов и ре-аниматологов. Большинство специалистов признает необходимость иммунотерапии при тяжелых формах [20,23,25,34,46]. Есть публикации, в которых даны четкие рекомендации по целенаправленному приме-нению ронколейкина и других средств, которые спо-собны опосредованно воздействовать на иммуноком-петентные клетки (рефортан, лонгидаза, ксефокам, глутоксим) [15,17,20,23,25,34,46]. Однако при анализе приведенных авторами результатов обращает на себя внимание полиморфизм изменений Т-клеточного зве-на, разнонаправленность их при определенных этио-логических формах ОП, сложность трактовки указан-ных изменений и обоснования проводимой терапии [20,27,25,46]. Существует и другое мнение, согласно которому для прогноза течения ОП имеет значение адекватная воспалительная реакция, характер которой детерминирован определенными аллелями генов, ко-дирующих продукцию многочисленных компонентов иммунного ответа, поэтому назначение иммунокор-ректоров с научной точки зрения еще предстоит раз-работать [49].

Тяжелый ОП сопровождается выраженными на-рушениями обмена веществ со значительным расхо-дом энергии, преобладанием процессов катаболизма. Традиционная стратегия лечения в таких случаях была основана на позиции функционального покоя ПЖ и заключалась в назначении полного парентерального питания, которое легко контролируемо, не стимулирует

ет секрецию и позволяет избежать прогрессирования динамической кишечной непроходимости.

В ряде последних исследований показаны пре-имущества раннего энтерального питания, которые заключаются в статистически значимом уменьшении риска локальных и экстрапанкреатических инфекци-онных осложнений, снижении летальности [55,94]. Это объясняется тем, что при энтеральном питании сохра-няется целостность гематоэпителиального и лимфоэ-пителиального кишечных барьеров, что препятствует транслокации бактерий и резорбции эндотоксинов в системный кровоток [83]. В некоторых работах при-ведены данные о сравнимой эффективности энтераль-ного и полного парентерального питания в отношении указанных выше критериев [69]. Проблемными во-просами остаются введение энтеральных смесей при сохраняющемся парезе кишечника, технические воз-можности установки зонда в тощую кишку, развива-ющийся вторичный сахарный диабет и необходимость постоянной корректировки доз инсулина, а также катетер - ассоциированные осложнения при паренте-ральном питании. В большинстве современных прото-колов ведения пациентов с тяжелым ОП рекомендова-но раннее (не позднее 2 суток от начала заболевания) энтеральное питание через назоюнальный зонд, вы-бор пути введения нутриентов и их составляющих у конкретного больного должен быть строго индивиду-альным [79,86]. Несомненным является то, что нутри-ционная поддержка является необходимым активным терапевтическим воздействием, которое улучшает ис-ход панкреонекроза.

При ОП рано возникает выраженная эндотоксе-мия, которая ведет к развитию и персистенции ПОН [13,14]. Детоксикация лежит в основе профи-лактики и патогенетического лечения осложнений ОП [29]. Описано множество методик - инфузионная терапия, форсированный диурез, гемофильтрация (ГФ), энтеросорбция, ультрагемофильтрация (УГФ), гемосорбция (ГС), плазмаферез (ПФ). Применение последнего более обосновано в ферментативной фазе острого деструктивного панкреатита, оптимальное время начала процедуры – первые сутки заболевания, при этом метод рекомендуют применять серийно (2-3 сеанса). Использование ПФ в фазу гнойных осложне-ний нерационально из-за развития у больных тяжело-го белкового, иммунного, энергетического дефицита. Удаление плазмы, даже при адекватном ее восполне-нии, может привести к ухудшению состояния паци-ента и декомпенсации жизненных функций. После выполнения ПФ в эти сроки резко повышается риск генерализации инфекции, развития тяжелого сепсиса и септического шока. В ходе ПФ эффективно выво-дятся также и продукты перекисного окисления липи-дов, что связано не только с механическим удалением токсинов вместе с плазмой, но и с воздействием самой процедуры на гемореологические свойства сосудисто-го русла [100]. Выполнение ПФ приводит к достовер-

ному снижению числа гнойных осложнений и летальности при панкреонекрозе [5,41]. Имеются работы, указывающие на положительную роль дискретного ПФ, совмещенного с направленным транспортом антибиотиков [9]. ПФ портальной крови также является высокоэффективным способом коррекции эндогенной интоксикации в ферментативную фазу деструктивного ОП [29]. За рубежом метод используют преимущественно при ОП, этиологическим фактором которого является гиперлипидемия (триглицериды плазмы свыше 10ммоль\л) [71,74,80,88,97]. Эффективность ГС повышается в результате применения биоспецифического антипротеазного сорбента «Овосорб» [2,37]. С целью дезинтоксикации при тяжелом ОП в ранние сроки рекомендуют вено-венозную ГФ и УГФ [3]. Показано, что их применение способствует купированию органных нарушений и снижению 28-дневной летальности [47]. ГФ особенно показана в случаях превалирования почечной недостаточности в структуре ПОН [61]. Кроме того, использование мембран на основе полиметилметакрилата позволяет удалять из системного кровотока ряд цитокинов, что имеет большое значение при ОП [54,70,76,98]. Хорошо зарекомендовало себя сочетанное применение низкопоточной УГФ и непрямого электрохимического окисления крови с помощью низкоконцентрированных растворов гипохлорита натрия. Механизм действия последнего связан с окислением им токсических веществ в результате реакции гидролиза, в результате чего значительно снижается уровень мочевины, ацетона, молекул средней массы [30]. Непрямое электрохимическое окисление крови позволяет нейтрализовать токсины, находящиеся не только в плазме, но и расположенные на мембранах эритроцитов [30]. Другие методы эфферентной терапии ОП – гипербарическая оксигенация (ГБО) и озонотерапия. В экспериментальных моделях их использование позволяет значительно снизить тяжесть заболевания и летальность. Предполагают, что механизм действия связан со снижением активации NF-κβ, выброса провоспалительных цитокинов и индуцируемого гипоксией фактора 1α [56,63,82,90,95]. В клинических исследованиях подтверждено снижение летальности и числа операций при введении в комплекс терапии ГБО, при этом не отмечено повышения внутрибрюшного давления и прооксидативного эффекта [26,62]. Механизм действия озона многогранен. В частности, в результате умеренной активации свободно-радикальных реакций по принципу обратной связи он усиливает собственную антиоксидантную систему организма, кислородозависимые реакции, способствует улучшению микроциркуляции на тканевом уровне за

счет повышения эластичности мембран эритроцитов, оказывает бактерицидное, фунгицидное действие [30]. Применение озонированного физиологического раствора возможно путем внутривенной, внутривисцеральной инфузии, с целью лаважа брюшной полости и зон некроза у оперированных больных, для деконтаминации кишечника [11,40]. Другим методом детоксикации является лимфосорбция. Дренирование грудного лимфатического протока, помимо детоксикационного эффекта, имеет еще и декомпрессионный, основанный на уменьшении интерстициального отека тканей. Лимфатикостомию следует выполнять в максимально ранние сроки в ферментативную фазу заболевания. Несмотря на активные исследования, проводящиеся в 70 – 80-е гг. прошлого века, накоплен небольшой опыт по применению этой методики при ОП [31]. Возможно, это связано с инвазивностью процедуры, трудностями закрытия лимфатикостомы, а также с внедрением в практику других методов эфферентной терапии. Способы экстракорпоральной детоксикации включены в протоколы лечения ОП во многих клиниках [29,44]. Несмотря на то, что пациенты с фульминантным течением заболевания продолжают умирать даже при использовании самых современных дезинтоксикационных процедур в первые часы развития болезни, эти методы играют важную роль в снижении летальности и уменьшении числа осложнений у оставшейся группы больных с некротическим панкреатитом.

Консервативное лечение во многих случаях позволяет прервать каскад патологических реакций, развивающихся при тяжелых формах острого панкреатита. Эффективность проводимых мероприятий прямо зависит от четкого определения показаний, времени начала терапии, адекватности ее объема, преимущества в работе всех специалистов. Всеми панкреатологическими школами мира признана необходимость мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с некротическим ОП. Достиженные на современном этапе успехи позволяют рассматривать хирургические вмешательства при данной патологии как имеющие вынужденный характер. Лечение этой категории больных подразумевает ясное понимание того, что происходит в ПЖ и организме в целом в разные фазы течения болезни и каковы механизмы лечебного воздействия. Несмотря на признание во всем мире консервативных мероприятий как первого, базового этапа лечения ОП, по многим аспектам терапии нет единого мнения. Вышеизложенное диктует необходимость продолжения фундаментальных исследований патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания.

Список литературы

1. Агаев Б.А., Джафарли З.Е. Комплексное лечение острого панкреатита. Хирургия 2010; 4: 63-66.
2. Агаев Б.А., Джафарли З.Э. Микроциркуляторные нарушения в диагностике острого билиарного панкреатита. Лазерная медицина 2011; 2(15): 236-236.
3. Александрова И.В., Ильинский М.Е., Рей С.И., Бердников Г.А., Марченкова Л.В. Постоянная вено-венозная гемофильтрация в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита. Анестезиология и реаниматология 2011; 3: 54-58.
4. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Профилактика и лечение острого травматического панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 1(15): 57-61.
5. Багненко С.Ф., Краснорогов В.Б., Гольцов В.Р. Возможность использования плазмафереза при остром деструктивном панкреатите. Анналы хирургической гепатологии 2007; 12(1): 15-22.
6. Байчоров Э.Х., Макушкин Р.З., Байрамуков Р.Р., Оганесян А.В. Этапность оказания хирургической помощи при остром деструктивном панкреатите. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 4(3): 323-326.
7. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Туровец М.И., Мандриков В.В., Бурчуладзе Н.Ш., Герасимов М.В. Эпидуральная анестезия как метод профилактики развития острого послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2011; 2: 63-66.
8. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С. и др. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите. Фарматека 2007; 13(147): 29-34.
9. Благов Д.А., Чумаков А.А., Малащенко В.Н. Применение дискретного плазмафереза с направленным транспортом антибиотиков и видеолапароскопической санации брюшной полости для активной детоксикации и профилактики гнойных осложнений у больных панкреонекрозом. Мат. 3 Конгресса московских хирургов. Москва 2009: 134.
10. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. М.: Граница 2007: 390.
11. Винник Ю.С., Якимов С.В., Анишина О.В., Якимова В.Б. Применение озонированного физиологического раствора при санациях брюшной полости у больных, оперированных по поводу панкреонекроза. Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. Приложение 2000; 4: 77-78.
12. Вискунов В.Г., Асатрян А.А., Проценко С.И. Поджелудочная железа - источник и мишень аутоферментной агрессии и методы ее коррекции антисывороткой к змеиному яду гадюки обыкновенной (экспериментальное исследование). Сибирский медицинский журнал (г. Томск) 2011; 1-1(26) 145-149.
13. Власов А.П., Бардина И.В., Начкина Э.И., Федосеева Т.А., Тингаев С.В., Рузавина А.В., Васильев В.В. Патогенетические основы прогнозирования острого панкреатита. Фундаментальные исследования 2011; 5: 28-36.
14. Власов А.П., Крылов В.Г., Григорьева Т.И., Начкина Э.И., Тингаев М.В. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите. Хирургия 2010; 5: 60-64.
15. Гейниц А.В., Гульмурадова Н.Т. Комбинированное применение лазерного излучения в лечении острого деструктивного панкреатита. Лазерная медицина 2011; 2(15): 14-14.
16. Гольяпина И.А., Гаевой О.Н., Евфорицкий С.Ю. Эпидуральная блокада в комплексном лечении больных с отечными и деструктивными формами острого панкреатита. Анестезиология и реаниматология 2006; 4: 24-26.
17. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Агапов М.А. и др. Анти-медиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. Хирургия 2010; 3: 54-61.
18. Гринев М.В., Бромберг Б.Б., Киричук В.Ф. Патогенетические механизмы сепсиса (на модели некротизирующего фасциита и тяжелого панкреатита). Инфекции в хирургии 2011; 1(9): 20-22.
19. Данилина Т.В., Бушменков Д.С., Миронов А.Н., Макарова М.Н. Изучение специфической активности сыворотки против яда гадюки обыкновенной в отношении острого панкреатита. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск) 2011; 3(102): 56-59.
20. Епифанова Н.Ю., Голубева В.Л. Сравнительный анализ иммуномодулирующей терапии у больных с панкреонекрозом в фазе гнойных осложнений. Врач-аспирант 2011; 3(46): 13-22.
21. Жидков С.А., Корик В.Е., Ключко Д.А., Титовец Э.П. Возможности применения прямой оксиметрии для оценки состояния поджелудочной железы при остром панкреатите в эксперименте. Новости хирургии 2010; 3(18): 9-16.
22. Корымасов Е.А., Джарар Р.М., Горбунов Ю.В., Хайдаров В.В. Ранняя диагностика ДВС-синдрома у больных с тяжелым острым панкреатитом. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011; 2(4): 279-282.
23. Кочетова Л.В., Дунаевская С.С. Метаболическая коррекция в комплексном лечении больных острым панкреатитом. Казанский медицинский журнал 2011; 92(3) 315-318.
24. Кукош М.В., Разумовский Н.К., Гомозов Г.И., Трухалев В.А. Прокальцитонинный тест в диагностике инфицированного панкреонекроза. Мат. 16 межд. конгр. хирургов - гепатологов. Екатеринбург 2009: 78-79. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ekat2009.pdf>.
25. Лазаренко В.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. и др. Лонгидаза и рефортан в коррекции функциональной активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите. Научные ведомости Белгородского гос. университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 13(4): 42-49.
26. Лисагорс И.Л., Сондоре А., Пупелис Г. и др. Влияние гипербарической оксигенации на клиническое течение острого панкреатита и синдрома ответной системной воспалительной реакции. Анестезиология и реаниматология 2008; 4: 34-38.
27. Макушкин Р.З., Байчоров Э.Х., Хациев Б.Б., Денисенко Г.А., Кузьминов А.Н. К вопросу о применении детоксикационной терапии у пациентов с инфицированными формами панкреонекроза. Медицинский вестник Северного Кавказа 2010; 2(18): 14-17.

28. Мамошин А.В., Борсуков А.В. Малоинвазивные хирургические технологии под контролем ультразвуковой томографии в хирургии острого деструктивного панкреатита. Мат. форума «Пироговская хирургическая неделя». Санкт-Петербург 2011: 341.
29. Млинник Р.А., Тезяева С.А., Сидоров М.А. Опыт применения комплекса современных методов эфферентной терапии в лечении больных с инфицированным панкреонекрозом. Общая реаниматология 2011; 1(7): 72-76.
30. Мухин А.С., Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А. и др. Комплексная детоксикация в интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита. Нижегородский медицинский журнал. Приложение: Озонотерапия 2003: 257-259.
31. Мухин А.С., Буровкин Б.А. Дренажирование грудного лимфатического протока при панкреонекрозе. Мат. конгр. лимфологов России. Москва 2000: 104.
32. Назыров Ф.Г. Острый панкреатит. Вестник экстренной медицины 2010; 4: 8-14.
33. Новикова Е.И. Анализ и алгоритмизация процесса диагностики острого панкреатита на основе имитационного моделирования. Вестник Воронежского государственного технического университета 2011; 1(7): 117-120.
34. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Сергеев О.С., Солошенко А.В. Иммунный статус и его коррекция при остром билиарном панкреатите. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010; 10(10): 67-71.
35. Паскарь С.В., Зубарев П.Н. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2010; 1(29): 51-56.
36. Пиксин И.Н., Бякин С.П., Федосейкин И.В. Влияние гепаринкриопресипитата на показатели эндотоксикоза и ферментную активность у больных острыми панкреатитами. Альманах клинической медицины. 2007. № 16. С. 151-155.
37. Подолинский С.Г., Становенко В.В., Мартов В.Ю. Алгоритм лечения тяжёлого панкреатита. Материалы 16 междунар. конгр. хирургов - гепатологов. Екатеринбург 2009: 89. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ekat2009.pdf>.
38. Проценко С.И., Асатрян А.А., Вискунов В.Г. Патоморфогенез органов панкреатодуоденальной зоны при экспериментальном панкреонекрозе, индуцированном введением трипсина. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2011; 2(4): 334-339.
39. Проценко С.И., Вискунов В.Г., Надеев А.П., Федоренко В.Н. Морфологические изменения поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите и при применении комплекса «сандостатин и антисыворотка к змеиному яду гадюки обыкновенной». Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2010; 3(3): 218-221.
40. Самарцев В.А., Сандаков П.Я., Суркин С.А., Соснин Д.Ю., Минеев Д.А. Использование экстракорпоральных методов гемокоррекции в интенсивной терапии острого панкреатита. Мат. 16 междунар. конгр. хирургов - гепатологов. Екатеринбург 2009: 94-95. Available from: <http://www.hepatoassociation.ru/docs/ekat2009.pdf>.
41. Самарцев В.А., Суркин С.В., Минеев Д.А. и др. Использование метаболической терапии и методов гемокоррекции в интенсивной терапии острого панкреатита. РМЖ 2009; 17(14): 892-894.
42. Саложников Ю.А., Цекатунов Д.А., Евсеев А.Н., Корита В.Р., Воробьев М.В., Сухомлинов С.В. Морфологические особенности микроциркуляции поджелудочной железы при остром фатальном панкреатите. Дальневосточный медицинский журнал 2011; 2: 18-21.
43. Свиридов С.В., Гафоров Д.А., Бакушин В.С. Тактика инфузионной терапии при лечении острого панкреатита. Российский медицинский журнал 2011; 3: 51-54.
44. Соловьёва И.Н., Рагимов А.А. Плазмаферез в реанимации и интенсивной терапии. Эфферентная и физико-химическая медицина. 2011. № 1. С. 43-49.
45. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Коробейников В.И. Острый деструктивный панкреатит: диагностика и лечение. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2011; 5: 110-112.
46. Тарасенко А.В., Алексеев С.А. Экспресс-диагностика состояния Т-клеточного звена иммунитета и динамическая иммунокорректирующая терапия при остром деструктивном панкреатите. Новости хирургии 2010; 3(18): 47-57.
47. Ширинский В.Г., Родников С.Е., Вторенко В.И. и др. Сочетанное применение низкочастотной ультрагеофльтрации и непрямого электрохимического окисления крови в комплексном лечении панкреонекроза. Мат. 3 Конгресса московских хирургов. Москва 2009: 240.
48. Яковлева Ю.В., Бутров А.В. Роль эпидуральной анестезии в комплексе периоперационной терапии при проведении лапароскопических исследований у пациентов с деструктивными панкреатитами. Вестник Российской государственной дружбы народов. Серия: Медицина. 2009; 1: 98-102.
49. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации. Современные технологии в медицине 2011; 2: 127-134.
50. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J Gastroenterol 2008; 14(5): 675-684.
51. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2005; 5(1): 10-9.
52. Li J., Wang R., Tang C. Somatostatin and Octreotide on the treatment of acute pancreatitis - basic and clinical studies for three decades. Curr Pharm Des 2011; 17(16): 1594-601.
53. Zhou Y.M., Xue Z.L., Li Y.M. et al. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4(1): 23-7.
54. Abe R., Oda S., Shinozaki K. et al. Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis. Contrib Nephrol 2010; 166: 54-63.
55. Al-Omran M., Albalawi Z.H., Tashkandi M.F. et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD002837.
56. Bai X., Sun B., Pan S. et al. Down-regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha by hyperbaric oxygen attenuates the severity of acute pancreatitis in rats. Pancreas 2009; 38(5): 515-22.

57. Bai Y., Gao J., Zou D.W. et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 104-10.
58. Banks P.A., Martin L., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.
59. Barreto S.G., Carati C.J., Schloithe A.C. et al. Octreotide negates the benefit of galantide when used in the treatment of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *HPB (Oxford)* 2010; 12(6): 403-11.
60. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. *Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy*. Berlin: Springer 2008: 905.
61. Chen L., Li J.H., Jiang Y. et al. Effect of continuous blood purification for management of multiple organ failure with acute renal failure. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008; 28(5): 896-7.
62. Christophi C., Millar I., Nikfarjam M. et al. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(11): 2042-6.
63. Cuthbertson C.M., Su K.H., Muralidharan V. et al. Hyperbaric oxygen improves capillary morphology in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008 Jan; 36(1): 70-5.
64. Dambrauskas Z., Gulbinas A., Pundzius J. et al. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(10): 1256-64.
65. Darvas K., Futó J., Okrös I. et al. Principles of intensive care in severe acute pancreatitis in 2008. *Orv Hetil* 2008; 149(47): 2211-20.
66. De Waele J.J. A role for prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis? Why we may never know the answer ... *Crit Care* 2008; 12(6): 195.
67. De Waele J.J. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(2): 174-80.
68. Dellinger E.P., Tellado J.M., Soto N.E. et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245(5): 674-83.
69. Doley R.P., Yadav T.D., Wig J.D. et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP* 2009; 10(2): 157-62.
70. Du X.G., Chen X.M., Gan H. et al. Continuous blood purification ameliorates RhoA-mediated endothelial permeability in severe acute pancreatitis patients with lung injury. *Int J Artif Organs* 2011; 34(4): 348-56.
71. Ewald N., Kloer H.U. Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis? *Atheroscler Suppl* 2009; 10(5): 49-52.
72. Freise H., Lauer S., Konietzny E. et al. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis. *Anesthesiology* 2009; 111(6): 1249-56.
73. Garcia-Barrasa A., Borobia F.G., Pallares R. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(4): 768-74.
74. Graesdal A. Severe hypertriglyceridemia - an important cause of pancreatitis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128(9): 1053-6.
75. Heinrich S., Schafer M., Rousson V. et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243(2): 154-168.
76. Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 21-30.
77. Kochhar R., Ahammed S.K., Chakrabarti A. et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(5): 743-7.
78. Lata J., Stiburek O. Prophylactic antibiotics and probiotics in acute pancreatitis. *Vnitr Lek* 2010; 56(6): 582-4.
79. Marik P.E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(2): 131-8.
80. Martin D., McCann E., Glynn P. Rheologic reflection in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *South Med J* 2009; 102(10): 1049-51.
81. Mofidi R., Suttie S.A., Patil P.V. et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146(1): 72-81.
82. Nikfarjam M., Cuthbertson C.M., Malcontenti-Wilson C. et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(8): 1008-15.
83. Quan H., Wang X., Guo C. A meta-analysis of enteral nutrition and total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 698248.
84. Segarra-Newnham M., Hough A. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis revisited. *Ann Pharmacother* 2009; 43(9): 1486-95.
85. Smith M., Kocher H.M., Hunt B.J. Aprotinin in severe acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64(1): 84-92.
86. Spanier B.W., Mathus-Vliegen E.M., Tuynman H.A. et al. Nutritional management of patients with acute pancreatitis: a Dutch observational multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9): 1159-65.
87. Stimac D., Poropat G. Rational therapy of acute pancreatitis. *Dig Dis* 2010; 28(2): 310-6.
88. Syed H., Bilusic M., Rhondla C. et al. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a community hospital's experience. *J Clin Apher* 2010; 25(4): 229-34.
89. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P. et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45(1): 97-104.
90. Uysal B., Yasar M., Ersoz N. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2010 Jan; 39(1): 9-15.
91. Villatoro E., Mulla M., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD002941.
92. Wittau M., Mayer B., Scheele J. et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(3): 261-70.
93. Wu J.X., Yuan Y.Z., Xu J.Y. et al. Changes in somatostatin receptor expression of the pancreas and effectiveness of octreotide in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2004; 5(1): 35-39.
94. Wu X.M., Ji K.Q., Wang H.Y. et al. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(2): 248-51.

95. Yu X., Li Y.G., He X.W. et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammatory response in acute pancreatitis by inhibiting NF-kappaB activation. *Eur Surg Res* 2009; 42(2): 130-5.
96. Zavyalov T., Khotsyna Y., Tenner S. The role of antibiotics in the management of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12(1): 13-8.
97. Zhang G., Feng J., Xu Q.P. et al. Double filtration plasmapheresis in treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 37(1): 93-6.
98. Zhang J., Yuan C., Hua G. et al. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment. *Int J Artif Organs* 2010; 33(10): 706-15.

Поступила 19.02.2012 г.

Информация об авторах

1. Паршиков Владимир Вячеславович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной хирургии им. Б.А.Королева Нижегородской государственной медицинской академии; e-mail: pv1610@mail.ru
2. Фирсова Виктория Глебовна - к.м.н., врач-хирург городской больницы №35; e-mail: pv1610@mail.ru