

Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита

© Д.В. КУЛИКОВ, А.Ю. КОРОЛЬКОВ, В.П. МОРОЗОВ, А.А. ВАГАНОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) – одна из наиболее сложных и актуальных проблем неотложной хирургии брюшной полости. Эта подтверждается сохраняющейся тенденцией к увеличению деструктивных форм, составляющих от 20% до 44% от всех случаев острого панкреатита (ОП). Несмотря на глубокую изученность патогенеза ОДП, основной теорией развития которого является ферментативная, признанная большинством исследователей, следует признать, что методы лечения деструктивных форм далеки от идеальных, что подтверждается высокой летальностью, достигающей 20%.

В статье проанализированы национальные рекомендации по лечению ОП и обозначены ключевые вопросы комплексного подхода в лечении ОДП. Особое внимание уделено сложным и нерешенным вопросам, таким как роль санации брюшной полости под УЗ-контролем при ферментативном перитоните у соматически отягощенных пациентов, компоненты консервативной терапии и их эффективность с точки зрения доказательной медицины, место антибиотикопрофилактики, сроков назначения и ее состава, иммунотерапии, важность раннего энтерального питания. Обозначены наиболее перспективные, с точки зрения авторов, патогенетические подходы к лечению ферментативного парапанкреатита как одного из главных компонентов ОДП, имеющим наиболее резко ограниченные методы лечения.

Ключевые слова: панкреатит, деструктивный, парапанкреатит, нутритивная поддержка

Unresolved Issues of Treatment of the Early Phase of Acute Destructive Pancreatitis

© D.V. KULIKOV, A.YU. KOROLKOV, V.P. MOROZOV, A.A. VAGANOV

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Acute destructive pancreatitis (ADP) is one of the most complicated and actual problems of emergency surgery of the abdominal cavity. This is confirmed by the continuing tendency to an increase in destructive forms, ranging from 20% to 44% of all cases of acute pancreatitis (AP). Despite the knowledge of the pathogenesis of the ADP, the main theory of development of which is enzymatic, recognized by most researchers, it should be recognized that the methods of treatment of destructive forms are far from ideal, as evidenced by high mortality, reaching 20%.

The article analyzes the national recommendations for the treatment of AP and identifies the key issues of an integrated approach in the treatment of ADP. Particular attention is paid to complex and unresolved issues, such as the role of sanitation of the abdominal cavity under ultrasound control in enzymatic peritonitis in comorbid patients, components of conservative therapy and their effectiveness in terms of evidence-based medicine, the place of antibiotic prophylaxis, the administration time and its composition, immunotherapy, the importance of early enteral nutrition. Identified the most promising, from the point of view of the authors, pathogenetic approaches to the treatment of enzymatic parapaneatitis as one of the main components of the ADP, which has the most limited treatment methods.

Key words: pancreatitis, parapaneatitis, destructiv, nutrition

Этиология

В настоящее время острый панкреатит составляет от 10 до 25% от общего числа больных хирургического профиля и занимает третье место в структуре острых хирургических заболеваний после острого аппендицита и острого холецистита [1-3]. При этом отмечается постоянный рост деструктивных форм заболевания, которые составляют 20-44% среди больных острым панкреатитом [4].

Несмотря на применение в лечении острого деструктивного панкреатита [ОДП] современных детоксикационных технологий, разработку новых методов хирургических вмешательств, совершенствование медикаментозной терапии, летальность, как в России, так и за рубежом остается неизменно высокой, достигая 20% при стерильном панкреонекрозе, а при инфицированных формах ОДП - 60-80%, что обуславливает

высокую актуальность поиска новых лечебных подходов [5-9].

В странах бывшего СНГ основной причиной острого панкреатита является алкогольно-алиментарная, около 55%. В западных же странах основное количество панкреатитов имеют билиарную этиологию и составляют около 40-50%, а панкреатит алкогольной этиологии занимает только второе место (20%). В остальном же панкреатиты другой этиологии (травматической, в том числе операционной или после ЭРХПГ, аутоиммунные процессы, сосудистая недостаточность, васкулиты, лекарственные препараты, инфекционные заболевания аллергические факторы), дисгормональные процессы, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области) встречаются примерно с одинаковой частотой [10-13].

Патогенез

В независимости от этиологических факторов повреждения поджелудочной железы, главенствующая роль в патогенезе острого панкреатита, в современной концепции его развития, отдается процессу аутолиза – процесса, лежащего в основе ферментативной теории развития острого панкреатита.

Ферментная теория патогенеза острого панкреатита, согласно которой все морфологические, функциональные и клинические проявления болезни объясняются патологическим местным и общим воздействием ферментов поджелудочной железы [8].

Острый деструктивный панкреатит имеет фазовое течение заболевания с двумя пиками летальности – ранней и поздней. После ранней фазы, обычно продолжающейся в течение первых двух недель, следует вторая – поздняя, которая может затягиваться на период от недель до месяцев [14].

Ранняя фаза, в свою очередь, подразделяется на два периода:

– Первая неделя заболевания. В этот период происходит формирование панкреонекроза различного объема и развитие эндотоксикоза. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует

– Вторая неделя заболевания характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреатической клетчатке). Клинической формой данной фазы является перипанкреатический инфильтрат.

Поздняя фаза (фаза секвестрации) начинается с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев. Секвестры в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке обычно начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания.

Возможны два варианта течения этой фазы:

1) асептическая секвестрация – стерильный панкреонекроз, характеризуется образованием постнекротических кист поджелудочной железы;

2) септическая секвестрация – инфицирование некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений [14].

Помимо фазового течения острого деструктивного панкреатита, можно выделить несколько компонентов в его клинической картине

Ферментативный перитонит

Ферментативный перитонит наблюдается у 1–5% больных с острым панкреатитом и у 30–70% пациентов с деструктивными его формами. При развитии гнойно-септических осложнений сопровождается летальностью до 80–95% [15, 16]

Начинается с первых часов ОДП, скорость экссудации пропорциональна тяжести заболевания, максимальная экссудация приходится на 2-е сутки, и рассасывается к 4-5 суткам. Санация и дренирование

брюшной полости, позволяют полностью контролировать этот компонент [17].

Выраженность ферментативного панкреатита зависит от степени деструкции поджелудочной железы. При отечной форме вначале экссудат определяется в сальниковой сумке, при прогрессировании деструкции в поджелудочной железе он распространяется на все отделы брюшной полости. Экссудат может иметь серозный, серозно-геморрагический или геморрагический характер, а при холецистопанкреатите он часто содержит желчные пигменты. Количество экссудата в брюшной полости и активность ферментов (трипсина, химотрипсина, липаз) максимальны в первые двое суток от начала болезни, а затем снижаются к 4-5 дню. В дальнейшем выпот, особенно при отечной форме острого панкреатита, может рассасываться. Ферментативный перитонит развивается двухфазно. Вначале жидкость скапливается в сальниковой сумке, откуда она попадает в брюшную полость, вызывает выраженный серозно-фибринозный перитонит, часто с рассеянными очагами жирового некроза. Микроскопически отмечаются дистрофические и некробиотические изменения в мезотелии, слушивание его, межклеточный отек, гемоциркуляторные расстройства, выпадение фибрина, стеатонекрозы пред- и забрюшинной клетчатки, сальника, связок и умеренная перифокальная лейкоцитарная инфильтрация. Основным морфологическим субстратом ферментативного перитонита являются перитонеальный экссудат, отек и гиперемия брюшины, субсерозные кровоизлияния, выпадение фибрина, очаги жирового некроза с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией.

Необходимость ранней эвакуации токсического экссудата из брюшной полости в современной литературе, не находит противников. Однако исследования последних лет все чаще констатируют возможность отказа от лапароскопической санации брюшной полости и выполнения эвакуации токсического экссудата посредством дренирования брюшной полости под УЗ-контролем. В настоящее время в большинстве хирургических клиник данная задача решается использованием эндовидеохирургической методики, что признано «золотым стандартом». Однако, несмотря на миниинвазивность метода, лапароскопическое вмешательство вследствие необходимости наложения пневмоперитонеума, проведение наркоза может иметь свои осложнения [13].

С другой стороны дренирование под УЗ-контролем имеет свои ограничения, а главное не решает дифференциально-диагностическую задачу, что позволяет сделать лапароскопия. Учитывая все вышесказанное, роль дренирующих операций под УЗ-контролем в лечении острого панкреатита требует дополнительных крупных исследований для определения точных сформированных показаний, к этому минимально инвазивному, и сопоставимому по своей

эффективности методу лечения ферментативного панкреатита.

Панкреонекроз

Панкреонекроз - максимальный срок его формирования составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует. И в свою очередь при своевременно начатом лечении имеет высокую терапевтическую управляемость

В первой фазе течения острого деструктивного панкреатита, основным лечением является консервативная терапия, а хирургическое лечение показано пациентам с осложнениями хирургического профиля (деструктивный холецистит, желудочно-кишечное кровотечение, острая кишечная непроходимость и др.) [4]. Предпочтение должно отдаваться малоинвазивным методикам.

К настоящему моменту отсутствует медикаментозное лечение ОП с доказанной эффективностью [4]. Вот далеко не полный перечень лекарств, весьма популярный у российских врачей, которые не эффективны при лечении ОП: атропин, ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, октреотид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты и т.п.

Основные компоненты консервативной терапии с точки зрения доказательной медицины включают:

а) Инфузионная терапия.

Адекватная инфузионная терапия является единственным методом лечения ОП, с которым связано снижение смертности в крупных исследованиях в течение последнего десятилетия. Инфузия, начатая в первые 24 часа заболевания, по мнению экспертов способна предотвратить повреждение поджелудочной железы за счет поддержания в ней минимально-достаточной микроциркуляции [18, 19]. Минимальный оптимальный объем инфузии составляет 40 мл/кг массы тела и может достигать 4-6л за первые сутки. Главными целями инфузионной терапии являются восполнение дефицита жидкости, потерянной с рвотными массами и депонированной в петлях кишечника, поддержание среднего АД на уровне 70-80 мм рт. ст., ЧСС < 120 в минуту, темпа диуреза 0,5-1,0 мл/кг/ч, не допуская при этом снижения уровня Ht < 35%. При этом объем инфузионной терапии должен соотноситься с сопутствующей патологией, в том числе сердечно-сосудистой, и должен регулироваться индивидуально [20].

б) Анальгезия.

Адекватная анальгезия несомненно один из важнейших компонентов в лечении острого деструктивного панкреатита. Однако в настоящее время отсутствуют серьезные рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность разных видов анальгетиков при ОП [21]. При этом в исследованиях на небольших группах пациентов предпочтение отдается НПВС по сравнению с наркотическими анальгетиками, которые при сопоставимом эффекте имеют боль-

шее количество осложнений и большую стоимость. Высокий интерес и большие перспективы представляет грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА) при ОДП.

Согласно самому большому в России проспективному исследованию, включающему 220 человек опубликованному в 2015 г., в исследование включались больные с ОП, которым ГЭА была выполнена в первые 48 часов от начала заболевания [22]. В результате исследования авторы сделали выводы о том что, применение на ранних сроках заболевания комплексной интенсивной терапии с продленной эпидуральной блокадой в качестве компонента приводило к уменьшению частоты жизнеугрожающих осложнений и летальности. При этом остаются нерешенными следующие вопросы - где, в какие сроки от начала заболевания должен быть установлен эпидуральный катетер? Как долго он должен находиться в эпидуральном пространстве? Какой уровень блока требуется? Какой тип анестетиков следует использовать? [23]. Проводимое в настоящее время первое рандомизированное проспективное исследование EPIPAN (Epidural Analgesia for Pancreatitis), во Французском университете Clermont Ferrand с 2014 года может помочь определить роль ГЭА в лечении острого деструктивного панкреатита [23].

Неопределенной остается роль и такого простого метода обезболивания как выполнение различных новокаиновых блокад (круглой связки печени, ретропанкреатической клетчатки) [24].

Распространенный и активно изучаемый метод анальгезии в отечественной хирургии 70-80 г.г. XX в., имеющий высокую эффективность, простоту выполнения, а при использовании современных методов навигации, таких как УЗ-контроль, и минимальное число осложнений так же требует углубленного изучения для определения его роли в лечении ранней фазы острого панкреатита. Особенно перспективным представляется сочетание новокаиновых блокад в сочетании с различными медикаментозными агентами, для местного воздействия на поджелудочную железу и парапанкреатическую клетчатку [25].

в) Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика

Согласно метаанализу 14 рандомизированных клинических исследований, назначение антибиотиков с профилактической целью не показано [26, 27]. Назначение антибактериальной терапии может быть рекомендовано при клиническом подозрении на инфицирование панкреонекроза, а так же при явлениях внепанкреатической инфекции (холангит, катетер-инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии) [28]. Препаратами выбора служат антибиотики, имеющие высокую биодоступность в ткани поджелудочной железы, к ним относятся: цефалоспорины III-IV поколений или фторхинолоны II-III поколений в сочетании с метронидазолом.

С другой стороны в 2015 г. G. Rada и J. Pena провели исследование, в которое вошли 18 систематиче-

ских обзоров, включающих 19 проспективных рандомизированных исследований, с 1975 г. по 2015 г. По заключению исследователей назначение антибиотиков с профилактической целью может сократить смертность и продолжительность нахождения в стационаре [29].

Таким образом, вопрос применения антибактериальных препаратов, в I фазу ОДП остается дискуссионным. А тот факт, что на сегодняшний день ведущим механизмом влияющим на исходы острого деструктивного панкреатита являются инфекционные осложнения, развитие которых обуславливает второй, наибольший, пик летальности в течении острого деструктивного панкреатита, делает профилактику инфекционных осложнений одним из ведущих вопросов неотложной панкреатологии.

г) Питание.

Основанием для применения энтерального питания (ЭП) настолько рано, насколько возможно, послужили исследования роли ЖКТ в развитии местных и системных осложнений ОП. Избыточная колонизация ЖКТ, нарушение барьерной функции кишечника могут быть причинами развития инфекционных осложнений, а высвобождение эндотоксинов может поддерживать продукцию медиаторов воспаления и прогрессирование органной недостаточности [30]. Опубликованный в 2004 г. мета-анализ 6 рандомизированных и контролируемых исследований установил, что на фоне применения ЭП, вводимого в назоинтестинальный зонд, снижается общее число инфекционных осложнений, частота хирургических вмешательств и длительность госпитализации [31]. Во многих работах так же отмечается снижение финансовых затрат при использовании ЭП. В систематическом обзоре M. Petrov et al. 2009 проанализировано 11 исследований, и обнаружено, что раннее начало ЭП (в течение 48 ч после поступления) более эффективно, чем парэнтеральное питание и отсроченное назначение ЭП [32]. Однако исследования, освещающие сравнение и возможность применения раннего ЭП через назогастральный зонд, практически отсутствуют. А оптимальный состав энтерального питания, его объем и режимы введения остаются нерешенными вопросами.

Инфильтративный парапанкреатит

Острый инфильтративный парапанкреатит является наиболее тяжелым компонентом острого деструктивного панкреатита и представляет собой патологический процесс, охватывающий забрюшинную парапанкреатическую клетчатку. Поражение парапанкреатической клетчатки является компонентом местного патологического процесса при тяжёлых формах острого деструктивного панкреатита [33, 34]. Острый парапанкреатит встречается в двух основных клинических формах - ферментативный парапанкреатит и при присоединении инфекционных осложнений гнойно-некротический парапанкреатит [35]. Ранняя летальность при деструктивных формах панкреати-

та, даже при удачной терапии «обрыва» обусловлена не купированным парапанкреатитом, и связана с объемом пораженной парапанкреатической клетчатки. Так как ферментативный парапанкреатит является самостоятельным источником эндогенной интоксикации, с плохим терапевтическим контролем. Трудности консервативной терапии ферментативного парапанкреатита обусловлены лимфо-артерио-венозным блоком парапанкреатической клетчатки, за счет спазма и микротромбозов сосудов различного типа под действием факторов агрессии панкреатического секрета. Смертность во второй фазе течения острого деструктивного панкреатита связана гнойно-некротическими осложнениями и их объемом. В свою очередь объем этих изменений зависит от успешности терапевтического контроля и регресса ферментативного парапанкреатита [33].

Несмотря на важнейшую роль парапанкреатита в течении острого деструктивного панкреатита, следует признать что в современной панкреатологии патогенетические методы его лечения резко ограничены.

К методам лечения инфильтративного парапанкреатита и профилактики его гнойно-некротической эволюции следует отнести применение антибактериальных препаратов и раннее энтеральное питание. Так же перспективными направлениями в лечении этого компонента острого деструктивного панкреатита представляется:

а) Иммунотропная терапия.

Исследование иммунологии острого панкреатита находится на своей заре, но уже в настоящее время выявлено угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета в течении этого заболевания. В самом начале острого панкреатита на стадии панкреатической колики может быть только временная стрессовая реакция в виде снижения клеточных факторов иммунитета. Гуморальных проявлений иммунной агрессии еще нет, антитела к ткани поджелудочной железы выявляются только у тех пациентов, которые ранее перенесли приступ острого панкреатита. На этом этапе целесообразно использовать препараты, приготовленные на основе пептидов, выделенных из тимуса, — тималина или тактивина. Более эффективным иммунокорректирующим действием обладают синтетические аналоги естественных гормонов тимуса — тимоген и иммунофан. Препараты иммуномодуляторы и иммунокорректоры, такие как ронколейкин, усиливают иммунорезистентность, стимулируя пролиферативную активность клеток ПМЯЛ. При развитии иммунодефицита на поздних стадиях острого панкреатита следует начинать с пассивной иммунотерапии применением нормальных иммуноглобулинов человека. Переливание гипериммунной плазмы без учета такого соответствия мало чем отличается от результатов переливания обычной свежезамороженной донорской плазмы, но при этом резко возрастает стоимость такой трансфузии. В современных условиях развитие имму-

нотерапии острого панкреатита реализуется внутривенным введением препаратов иммуноглобулинов. Из этих препаратов наиболее эффективным оказался пентаглобин Biotest, который представляет собой препарат человеческих иммуноглобулинов, обогащенный IgM. Однако в современной литературе не существует исследований его эффективности в лечении ОДП и профилактической эффективности.

б) Локальное введение препаратов.

Учитывая циркуляционную изолированность парапанкреатической клетчатки вследствие тромбоза микроциркуляторного русла и выраженного лимфостаза перспективным представляется непосредственное введение препаратов в зону парапанкреатита, а УЗ-навигация позволяет верифицировать попадание препарата в заданную зону и минимизировать осложнения [36]. К примеру, исследования антиферментных препаратов в экспериментальных моделях показыва-

ет их высокую антипротеазную активность, при этом применение этой группы препаратов в клинических испытаниях при внутривенном введении оказывается неэффективной, за счет быстрой инактивации и минимальной тканевой биодоступности [21, 37, 38, 39, 40, 41]. При анализе современных источников литературы отсутствуют исследования оценивающие эффективность, безопасность, и обоснованность применения локальной медикаментозной терапии инфилтративного парапанкреатита.

При этом локальная медикаментозная терапия в сочетании с рациональной иммунотерапией представляется высоко перспективным методом лечения ОДП.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

References

Список литературы

1. Баженов С.Ф., Рухляда Н.В., Толстой А.Д. *Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания: Учеб. пособие. СПб. НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.* СПб. 2002; 24.
2. Smith I, Ramesh J, Kyanam Kabir Baig KR. Emerging role of endoscopic ultrasound in the Diagnostic evaluation of idiopathic pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2015; 350: 229–34.
3. Вашетко Р.В., Ильина В.А., Бородай Е.А., Кремнев К.С. Особенности перитонитов при остром панкреатите. Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием «Перитонит от а до я» (всероссийская школа). Ярославль, 18-19 мая 2016.
4. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology. American Pancreatic Association). Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology.* 2013; 13: 1-15.
5. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (Проект составлен по материалам IX Всероссийского съезда хирургов, состоявшегося 20-22 сентября 2000 г. в г. Волгограде.) *Consilium-medicum.* 2001; 3: 6.
6. Шелест П.В., Миронов В.И. Диагностика и прогнозирование клинико-морфологических форм острого деструктивного панкреатита. *Сибирский медицинский журнал.* 2007; 6: 5-9.
7. Дейла М.М., Форомена Дж.К. *Руководство по иммунофармакологии.* М.: Медицина. 1998; 332.
8. Ермолов А.С. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита. *Вест. хир.* 2005; 6: 22-28.
9. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Конькова М.В. *Острый панкреатит.* Донецк. 2008; 352.
10. Clinical Trials.gov Identifier NCT02126332. Epidural Analgesia for Pancreatitis (EpiPan Study).
11. Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 26: 122–129.
12. Balldin G, Borgström A, Genell S, Ohlsson K. The effect of peritoneal lavage and aprotinin in the treatment of severe acute pancreatitis. *Res Exp Med (Berl).* 1983; 183: 203–213.
13. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006; 33: 323–30.
14. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015; 23: 68–74.
15. Тарасенко В.С., Демин Д.Б., Волков Д.В. Диагностика гнойных осложнений панкреонекроза. Неотложная и специализированная хирургическая помощь: матер. I конгр. моск. хирургов. М. 2005; 114-115.
16. Rada G, Peña J. Is antibiotic prophylaxis beneficial in acute pancreatitis: first update. *Medwave.* 2015; 15; 3.
17. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. *Острый панкреатит: пособие для врачей.* М.: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2000; 60: 3.
18. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 279.
19. Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EH. Proceedings: Aprotinin in the treatment of acute pancreatitis. *Gut.* 1973; 14: 828.
1. Bagenko SF, Rukhlyada NV, Tolstoy AD. *Lechenie ostrogo pankreatita na rannei stadii zabolevaniya: Ucheb. posobie. SPb. NII skoroi pomoshchi im. I. I. Dzhanelidze.* SPb. 2002; 24. (in Russ.)
2. Smith I, Ramesh J, Kyanam Kabir Baig KR. Emerging role of endoscopic ultrasound in the Diagnostic evaluation of idiopathic pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2015; 350: 229–34.
3. Vashetko R.V., Il'ina V.A., Borodai E.A., Kremnev K.S. Osobennosti peritonitov pri ostrom pankreatite. Materialy IX Vserossiiskoi konferentsii obshchikh khirurgov s mezhdunarodnym uchastiem «Peritonit ot a do ya» (vserossiiskaya shkola). Yaroslavl', 18-19 maya 2016. (in Russ.)
4. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology. American Pancreatic Association). Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology.* 2013; 13: 1-15.
5. Destruktivnyi pankreatit: algoritm diagnostiki i lecheniya (Proekt sostavlenn po materialam IX Vserossiiskogo s"ezda khirurgov, sostoyavshegosya 20-22 sentyabrya 2000g. v g. Volgograde.) *Consilium-medicum.* 2001; 3: 6. (in Russ.)
6. Shelest PV, Mironov VI. Diagnosis and prediction of clinical and morphological forms of acute destructive pancreatitis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2007; 6: 5-9. (in Russ.)
7. Deila M.M., Foromena Dzh.K. *Rukovodstvo po immunofarmakologii.* M.: Meditsina. 1998; 332. (in Russ.)
8. Ermolov A.S. Immunological assessment of the severity and prognosis of acute pancreatitis. *Vest. khir.* 2005; 6: 22-28. (in Russ.)
9. Kondratenko P.G., Vasil'ev A.A., Kon'kova M.V. *Ostryi pankreatit.* Donetsk. 2008; 352. (in Russ.)
10. Clinical Trials.gov Identifier NCT02126332. Epidural Analgesia for Pancreatitis (EpiPan Study).
11. Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 26: 122–129.
12. Balldin G, Borgström A, Genell S, Ohlsson K. The effect of peritoneal lavage and aprotinin in the treatment of severe acute pancreatitis. *Res Exp Med (Berl).* 1983; 183: 203–213.
13. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006; 33: 323–30.
14. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2015; 23: 68–74.
15. Tarasenko VS, Demin DB, Volkov DV. Diagnostika gnoinykh oslozhnenii pankreonekroza. Neotlozhnaya i spetsializirovannaya khirurgicheskaya pomoshch': mater. I kongr. mosk. khirurgov. M. 2005; 114-115. (in Russ.)
16. Rada G, Peña J. Is antibiotic prophylaxis beneficial in acute pancreatitis: first update. *Medwave.* 2015; 15; 3.
17. Filimonov MI, Gelfand BR, Burnevich SZ. *Ostryi pankreatit: posobie dlya vrachei.* M.: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. 2000; 60: 3. (in Russ.)
18. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 279.
19. Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EH. Proceedings: Aprotinin in the treatment of acute pancreatitis. *Gut.* 1973; 14: 828.

20. 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.
21. Wenbo M., Jinqu Y., Chuanlei Z. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol.* 2013; 201-206.
22. Ребров А.А., Семенов Д.Ю., Мельников В.В. Чрескожные миниинвазивные операции под ультразвуковым контролем в лечении больных ферментативным перитонитом при остром панкреатите тяжелого течения. Материалы конференции «Перитонит от А до Я». СПб. 2013; 367-369.
23. Windisch O, Heidegger CP, Giraud R. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit Care.* 2016; 20 (1): 116.
24. Ерюхина И.А. *Хирургические инфекции: руководство.* М.; СПб.; Питер. 2003; 864.
25. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006; 33: 336-44.
26. Макоха Н.С., Косолапов Г.С., Широченко Н.Д., Серебряков Г.И. Поясничная забрюшинная блокада новокаином с антибиотиками и ингибиторами ферментов при остром панкреатите. *Вестник хирургии.* 1976; 9: 23-26.
27. Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EH. A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1974; 61: 177-182.
28. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.В. *Парапанкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение).* СПб.: Ясный Свет, 2007; 7.
29. Gotzinger P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World. J. Surg.* 2009; 26(4): 474-8.
30. Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(45):16868-16880.
31. Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas.* 2010; 39:863e7.
32. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 6: 787-793.
33. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 2008; 11.
34. Катанов Е.С. Профилактика острого послеоперационного панкреатита с помощью эпидуральной анестезии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1997; 5: 121-122.
35. Пугаев А.В. *Острый панкреатит.* М.: Профиль. 2007; 335.
36. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004; 328: 7453: 1407.
37. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 705-709.
38. Вашетко Р.В. Морфология местных и общих патологических процессов при остром панкреатите: Дисс. д-ра мед. наук. СПб. 1993; 348.
39. Berling R, Ohlsson K. Effects of high-dose intraperitoneal aprotinin treatment on complement activation and acute phase response in acute severe pancreatitis. *J Gastroenterol.* 1996; 31: 702-709.
40. Ribacoff S, Hurwitz A, Khafif R, Siegman F. Study of the effect of trypsin inhibitor in acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Surg Forum.* 1961; 12: 370-372.
41. Smith M, Kocher HM, Hunt BJ. Aprotinin in severe acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 84-92.
21. 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.
22. Wenbo M., Jinqu Y., Chuanlei Z. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol.* 2013; 201-206.
23. Rebrov AA, Semenov DYU, Mel'nikov VV. Chreskozhnnye miniinvazivnye operatsii pod ul'trazvukovym kontrolem v lechenii bol'nykh fermentativnym peritonitom pri ostrom pankreatite tyazhelogo techeniya. Materialy konferentsii «Peritonit ot A do Ya». SPb. 2013; 367-369. (in Russ.)
24. Eryukhina IA. *Khirurgicheskie infektsii: rukovodstvo.* M.; SPb.; Piter. 2003; 864. (in Russ.)
25. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006; 33: 336-44.
26. Makokha NS, Kosolapov GS, Shirochenko ND, Serebryakov GI, Lumbar retroperitoneal blockade with novocaine antibiotics and enzyme inhibitors in acute pancreatitis. *Vestnik khirurgii.* 1976; 9: 23-26. (in Russ.)
27. Trapnell JE, Rigby CC, Talbot CH, Duncan EH. A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1974; 61: 177-182.
28. Tolstoi AD, Panov VP, Krasnorogov VB. *Parapankreatit (etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie).* SPb.: Yasnyi Svet, 2007; 7. (in Russ.)
29. Gotzinger P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World. J. Surg.* 2009; 26(4): 474-8.
30. Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(45):16868-16880.
31. Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas.* 2010; 39:863e7.
32. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 6: 787-793.
33. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 2008; 11.
34. Katanov ES. Prevention of acute postoperative pancreatitis using epidural anesthesia. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1997; 5: 121-122. (in Russ.)
35. Pugaev A.V. *Ostryi pankreatit.* M.: Profil'. 2007; 335. (in Russ.)
36. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004; 328: 7453: 1407.
37. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 705-709.
38. Vashetko RV. *Morfologiya mestnykh i obshchikh patologicheskikh protsessov pri ostrom pankreatite:* Diss. d-ra med. nauk. SPb. 1993; 348. (in Russ.)
39. Berling R, Ohlsson K. Effects of high-dose intraperitoneal aprotinin treatment on complement activation and acute phase response in acute severe pancreatitis. *J Gastroenterol.* 1996; 31: 702-709.
40. Ribacoff S, Hurwitz A, Khafif R, Siegman F. Study of the effect of trypsin inhibitor in acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Surg Forum.* 1961; 12: 370-372.
41. Smith M, Kocher HM, Hunt BJ. Aprotinin in severe acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 84-92.

Информация об авторах

- Куликов Дмитрий Викторович - очный аспирант кафедры общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, e-mail: ello4ka_08@mail.ru
- Корольков Андрей Юрьевич - д.м.н., руководитель отдела хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, e-mail: korolkov.a@mail.ru
- Морозов Виктор Петрович - д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, e-mail: morozov.vp@mail.ru
- Ваганов Алексей Александрович - ассистент кафедры общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, e-mail: wellex07@gmail.com

Information about the Authors

- Dmitry Viktorovich Kulikov - full-time graduate student of the Department of General surgery of the I. P. Pavlov First St. Petersburg state medical University, e-mail: ello4ka_08@mail.ru
- Andrey Yurievich Korolkov - M.D., head of the Department of surgery of the research Institute of surgery and emergency medicine of the I. P. Pavlov First St. Petersburg state medical University, e-mail: korolkov.a@mail.ru
- Victor Petrovich Morozov - M.D., head of the Department of General surgery of the I. P. Pavlov First St. Petersburg state medical University, e-mail: morozov.vp@mail.ru
- Alexey Alexandrovich Vaganov - assistant of the Department of General surgery of the I. P. Pavlov First St. Petersburg state medical University, e-mail: wellex07@gmail.com

Цитировать:

Куликов Д.В., Корольков А.Ю., Морозов В.П., Ваганов А.А. *Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2019; 12: 2: 134-140. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-134-140.

To cite this article:

Kulikov D.V., Korolkov A.Yu., Morozov V.P., Vaganov A.A. *Unresolved Issues of Treatment of the Early Phase of Acute Destructive Pancreatitis. Journal of experimental and clinical surgery* 2019; 12: 2: 134-140. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-134-140.