

УДК 616.37-002

ПАНКРЕОНЕКРОЗ. ПРОФІЛАКТИКА ІНФІКУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, Ю.В. Снопко

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова АМН України, м. Київ

Реферат. В роботі представлений досвід авторів у лікуванні пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом (ІП). Описані сучасні підходи до профілактики та лікування ІП. Обговорюється питання рутинної антибіотикопрофілактики ІП. Висвітлені принципи антибіотикотерапії ІП. Основним методом лікування ІП є некроектомія, при якій летальність становить близько 15-20%. З метою зменшення частоти ускладнень характерних для відкритої некроектомії успішно застосовують черезшкірне дренирування панкреонекрозу, ендоскопічні та лапароскопічні некроектомії. Розпочато рандомізовані, багатопунктові дослідження покликані довести переваги малоінвазивних втручань над відкритими операціями в лікуванні ІП. Певна категорія пацієнтів з ІП може уникнути оперативного втручання і підлягає успішному консервативному лікуванню. Ведуться дослідження нових антибіотиків, ефективних проти полірезистентних мікроорганізмів. Впроваджується в практику біогенетичний препарат для лікування сепсису – дротрекроджин альфа.

Ключові слова: інфікований панкреонекроз, антибіотикопрофілактика, лапароскопічна некроектомія, тігециклін, дротрекроджин альфа, NOTES.

Інфікований панкреонекроз (ІП) є важким хірургічним захворюванням з високою летальністю (наближається до 100% за відсутності лікування). Лікування ІП потребує значних матеріальних і технічних затрат, однак летальність при цьому залишається неприпустимо високою (15-20%) [1].

Таким чином особливої актуальності набуває проблема профілактики інфікування некрозу при гострому некротизуючому панкреатиті. Необхідним також є вдосконалення вже існуючих та розробка нових більш ефективних методів лікування ІП.

Профілактика ІП. Найбільш дискусійним і неоднозначним на сьогодні є питання рутинного застосування антибіотикопрофілактики (АП) інфікованого панкреонекрозу. Результати численних клінічних досліджень показують, що застосування рутинної АП не призводить до достовірного зниження частоти виникнення ІП та госпітальної смертності [2, 3]. В останньому мета-аналізі результатів контрольованих клінічних досліджень АП, проведеному Hart et al. показано, що АП достовірно не зменшує частоту ІП, госпітальну смертність та частоту оперативних втручань при цьому захворюванні [4]. Мета-аналіз Xu T. та Cai Q. навпаки доводить, що рутинна АП здатна дос-

товірно знизити частоту ІП, однак не зменшує смертність та частоту оперативних втручань у цих пацієнтів [5]. В обох мета-аналізах доведено зниження тривалості перебування пацієнта в стаціонарі та частоти екстрапанкреатичної інфекції при рутинному застосуванні АП. Отже погляди сучасних дослідників щодо доцільності АП розділились. Рутинна АП тим часом продовжує застосовуватись в багатьох клініках. Поширене застосування рутинної АП при гострому панкреатиті призводить до суперселекції резистентних мікроорганізмів та грибків роду *Candida*, що суттєво впливає на прогноз захворювання. Для зниження частоти ускладнень рутинної АП пропонується відмовитись від системного введення антибактеріальних засобів і обмежитись місцевою селективною деконтамінацією кишечника (СДК) [6].

На противагу рутинній АП пропонується селективне використання антибактеріальних препаратів. Показаннями до застосування антибіотиків у пацієнтів із стерильним некрозом є: прогресуюча поліорганна недостатність, розвиток синдрому системної запальної відповіді, клінічно-прогресуюче погіршення стану пацієнта, екстрапанкреатична інфекція, некротизація > 50% паренхіми підшлункової залози (за даними КТ), після оперативних втручань з приводу некротичного панкреатиту. В подібних випадках застосування антибіотиків носить не профілактичний, а лікувальний характер, тому більш доцільним при цьому є застосування терміну антибіотикотерапія (АТ) замість АП. Окремим питанням є підбір антибактеріального препарату для АТ пацієнтів з некротичним панкреатитом. Такий препарат повинен мати оптимальний “фактор ефективності” – відповідний спектр антимікробної активності та здатність у високих концентраціях накопичуватись в тканині ПЗ через 120 хвилин після введення. В більшості розглянутих нами досліджень автори використовували препарати з груп карбапенемів (меронем, іміпенем/циластатин), фторхінолонів (левофлоксацин, гатифлоксацин) та цефалоспоринів III і IV покоління (сульперазон).

Предметом дискусії також є питання тривалості АТ. При цьому оптимальною на нашу

думку є трьохетапна АТ. На першому етапі АТ розпочинається якомога раніше після визначення вищезгаданих показань і продовжується на протязі 24-36 годин. На другому етапі корегують АТ відповідно до отриманих етіотропних даних (3-4 дні). На третьому етапі здійснюється повторна корекція АТ з урахуванням чутливості флори в осередку некрозу (якщо вона виявлена) до антибіотиків.

Консервативне лікування ПП, як і при стерильному панкреанекрозі, полягає в адекватній інфузійній, антипротеазній, анитисекреторній, антикоагулянтній, анальгетичній терапії, ранньому ентеральному харчуванні. З метою знеболення застосовуються наркотичні анальгетики та нестероїдні анальгетики (Дексалгін, Діклобер, Кетанов). Серед препаратів, що пригнічують секрецію підшлункової залози добре зарекомендували себе Октреостатин, Сандостатин, Соматулін. Для антикоагулянтної терапії на сьогодні застосовуються низькомолекулярні гепарини (Клексан, Фраксипарин, Фрагмін, Цибор). Рекомендується також застосування гемодіафільтрації та інших методів еферентної терапії.

Антибіотикотерапія ПП достовірно дозволяє попередити розвиток сепсису та скоротити тривалість перебування пацієнта в стаціонарі. Аналогічного результату можна досягнути за допомогою дротрекоджину альфа – нового біогенного препарату, який представляє собою рекомбінантний активований протеїн С людини. Дротрекоджин альфа здатний пригнічувати активність ядерного фактора κВ (NF-κB) та зменшувати продукування фактора некрозу пухлин б (TNF-б) – біохімічних факторів, які відіграють важливу роль в патогенезі ПП. Експериментальні данні доводять здатність дротрекоджину альфа зменшувати смертність тварин при експериментальному панкреатиті [7]. За результатами клінічних досліджень PROWESS, ENHANCE та ADDRESS в яких приймало участь 6705 пацієнтів достовірно доведено, що застосування дротрекоджину альфа зменшує летальність при сепсисі на 6-25% [8].

Дискутабельним залишається питання оптимального шляху введення антибіотиків при ПП. Більшість дослідників відстоюють переваги внутрішньовенного системного введення цих препаратів, проте на думку японських авторів ефективнішою є регіональна внутрішньоартеріальна інфузія антибіотиків [9, 10].

Поряд із відомими на сьогодні антибіотиками (карбапенемами, фторхінолони, цефалоспорины) досліджуються нові, можливо більш ефективні препарати. Так, нещодавно було розроблено антибіотики гліцилциклінового

ряду, які є похідними тетрациклінів. Першим представником нового ряду антибіотиків став тігециклін. Спектр дії тігецикліну охоплює грам-позитивні, грам-негативні, анаеробні мікроорганізми, включаючи всі відомі полірезистентні штами. Бактеріостатична активність тігецикліну зумовлена оборотним сполученням молекул препарату з 30S субодиницями рибосом, що пригнічує трансляцію білків в бактеріальній клітині [11, 12, 13].

У вибраних пацієнтів з ПП окремі автори вважають можливою повну заміну хірургічного втручання консервативним лікуванням, що запобігає морбідності та значним фінансовим затратам пов'язаним з операцією. До цієї категорії дослідники відносять пацієнтів у відносно задовільному стані, які швидко реагують на антибактеріальну та інтенсивну терапію і мають невеликі за об'ємом осередки некрозу підшлункової залози [14, 15].

В клініці подібний підхід був застосований у невеликих груп пацієнтів. Так Whitelaw et al. повідомляють, що у 8 із 65 пацієнтів з ПП, які отримували комплексне консервативне лікування вдалось уникнути черезшкірного дренивання некрозу із задовільними результатами [15]. Sancino et al. проспективно вивчили переваги повного консервативного лікування 22 пацієнтів з підтвердженим діагнозом ПП. Під час оцінки стану хворих перед включенням їх у дослідження ознак поліорганної недостатності не було виявлено у жодного з них. В ході лікування антибактеріальними засобами протягом 20 днів позитивний результат отримали у 19 пацієнтів, у більшості з яких лихоманка зникла в перші 48 годин терапії. У трьох пацієнтів довелось виконати некрозектомію і санацію черевної порожнини. Летальних випадків не було [14].

Погляди на оперативне лікування ПП. Згідно з директивами Міжнародної Асоціації Панкреатології ПП є абсолютними показаннями до хірургічного та інтервенційного лікування [16]. Пацієнти зі стерильним панкреанекрозом підлягають лише консервативному лікуванню. Персистування і прогресування поліорганної недостатності попри адекватну інтенсивну терапію у цих пацієнтів також вимагає хірургічного втручання [16].

Показанням до хірургічного лікування може бути розвиток абдомінального компартмент синдрому (АКС) у пацієнтів із стерильним панкреанекрозом. При цьому більшість спеціалістів рекомендують ранню декомпресійну лапаратомію без ревізії підшлункової залози або фасціотомії м'язів передньої черевної стінки без відкриття черевної порожнини [17].

Оскільки ІІ розвивається переважно на третьому четвертому тижні захворювання, виконувати ранню операцію у пацієнтів з некротизуючим панкреатитом не рекомендується [16]. Відстрочення хірургічного втручання також дозволяє оперувати пацієнтів з чіткою демаркацією панкреатичного і перипанкреатичного некрозу. Крім того раннє оперативне втручання саме по собі є фактором ризику вторинного ІІ.

Таким чином третій і четвертий тижні захворювання визнані оптимальним часом для некроектомії, яка при цьому має найменший ризик виникнення кровотечі, втрати надмірної кількості життєздатної тканини ПЗ та вторинного інфікування [16, 18]. Подібний підхід підтверджений багатьма проспективними рандомізованими дослідженнями. Так Meir et al. показали, що летальність у пацієнтів з некротизуючим панкреатитом оперованих в перші 72 години захворювання склала 56% в той час, як при відстроченій операції (не раніше 12 доби хвороби) – 27%. Ця різниця однак не досягла статистично достовірного рівня, оскільки дослідження припинили у зв'язку з високою летальністю при ранній операції [19]. Пізніші дослідження підтвердили ці результати [20]. Fernandez-del Castillo et al. повідомляють про однакову летальність у пацієнтів з ранньою та відстроченою операцією [21].

Натомість De Waele et al. стверджують, що термін оперативного втручання при панкреанекрозі не є фактором, що достовірно визначає прогноз у таких пацієнтів. Основними факторами, які впливають на летальність при цій патології автори вважають важкість стану пацієнта на момент операції, вік хворого та стерильність некрозу [22]. Mofidi et al також доводять, що вік пацієнта, високий бал за шкалою APACHE II, ранній персистуючий системний запальний синдром, нерозрішена перед операцією поліорганна недостатність та вік хворого достовірно пов'язані з високою летальністю після некроектомії. Автори однак стверджують, що рання некроектомія (до 2 тижнів захворювання) характеризується гіршим прогнозом [23]. Таким чином у випадку підтвердженого діагнозу ІІ визначення часу оперативного втручання не викликає труднощів. Значні труднощі натомість виникають при підозрі на ІІ і неможливості достовірного підтвердження цього діагнозу. Проблема визначення оптимального часу оперативного втручання на сьогодні потребує індивідуального вирішення в кожному конкретному випадку захворювання і тісно пов'язана з питанням вдосконалення діагностики ІІ.

Метою оперативного втручання при ІІ є видалення інфікованої некротизованої тканини ПЗ і таким чином припинення розповсюдження інфекції, переривання патологічного цитокінового каскаду та попередження або припинення розвитку поліорганної недостатності. Оптимальна операція при ІІ повинна відповідати наступним принципам: максимально щадний підхід до неураженої тканини ПЗ, мінімізація об'єму інтраопераційної крововтрати, якомога повніше післяопераційне видалення некротизованих часток та ексудату [16]. На сьогодні пропонується кілька методів хірургічного лікування ІІ. Так, широко застосовується традиційна відкрита некроектомія. Цей метод має наступні варіанти: відкрита некроектомія з подальшим закритим тривалим лаважем ретроперитонеального простору; відкрита некроектомія з подальшими запланованими релапаратоміями та наступним первинновідстроченим закриттям живота і дрениванням черевної порожнини і ретроперитонеального простору; відкрита некроектомія з широким дрениванням черевної порожнини і заочеревинного простору та релапаратоміями “за вимогою” і на сам кінець відкрита некроектомія з відкритим дрениванням через додаткову лапаростому та запланованими релапаратоміями. Летальність при застосуванні цих технік складає 15%–27% [16].

Традиційна некроектомія найбільш повно відповідає принципам оперативного лікування ІІ, проте останнім часом ряд авторів пропонують інші більш ефективні на їхню думку хірургічні підходи. Так, Chang et al. пропонують підводити ретроперитонеальний дренаж до області голівки ПЗ через невеликий розріз в черевній стінці зліва та іригації зони некрозу без попередньої некроектомії. Відкриту некроектомію при цьому пропонується виконувати лише в тому випадку, якщо некротичне розплавлення ретроперитонеальної тканини досягне лівого флангу черевної порожнини. В проспективному дослідженні цього методу лікування ІІ летальність склала 15,8%. Chang et al. вважають, що запропонований ними метод є більш простим але не менш ефективним, ніж первинна відкрита некроектомія [24]. Davies et al. навпаки є прихильниками радикального підходу в хірургічному лікуванні ІІ. Автори відзначають, що радикальна субтотальна резекція підшлункової залози в межах здорових тканин доповнена спленектомією є ефективним методом лікування пацієнтів з ІІ, що не потребує повторних оперативних втручань. В проспективному дослідженні цих авторів летальність пацієнтів з ІІ яким була виконана

подібна операція склала 17%, лише 20% пацієнтів серед тих що вижили потребували повторної операції [25].

Роль малоінвазивних втручань в лікуванні ІП. З метою зниження частоти цих ускладнень були запропоновані і зараз активно вивчаються альтернативні малоінвазивні методи лікування ІП. Їх можна розділити на інтервенційні та ендовідеоскопічні. Серед інтервенційних методик найбільш часто застосовується черезшкірне пункційне дренивання панкреанекрозу під УЗ або КТ контролем. Суть методу полягає у черезшкірній фрагментації некротизованої тканини петлевим катетером і корзинкою Дорміа, іригації осередку некрозу та подальшій аспірації фрагментів некрозу через широкопросвітний катетер [16]. Однак черезшкірне дренивання має високу частоту переходів до відкритої некрозектомії, оскільки не дозволяє повністю забезпечити резолюцію панкреанекрозу [26].

Більш перспективнішими з цієї точки зору є ендовідеоскопічні методики. Так черезшкірна некрозектомія під відеоскопічним контролем, здійснена ретроперитонеальним доступом через первинний дренажний канал за допомогою ригідного ендоскопа вважається більш ефективною, ніж інтервенційна некрозектомія описана вище. Для повної резолюції ІП необхідно виконати від одного до чотирьох сеансів такої некрозектомії. Застосування цього методу після відкритої некрозектомії дозволяє уникнути релапаратомій та зменшити частоту післяопераційних ускладнень [27]. Seewald et al. пропонують використовувати некрозектомію під відеоскопічним контролем як альтернативу оперативному втручання у пацієнтів з високим ризиком відкритої операції [28]. Зменшенню післяопераційної морбідності у пацієнтів з ІП також може сприяти використання лапароскопічних втручання, зокрема лапароскопічної перитонеальної або ретроперитонеальної некрозектомії та лапароскопічної резекції підшлункової залози [29]. Schrover et al повідомляє про успішне виконання ендоскопічної черезшлункової некрозектомії у лікуванні 8 пацієнтів з ІП. Лише у двох з них в подальшому виникла потреба у відкритій некрозектомії. Автори вважають, що малоінвазивна некрозектомія з застосуванням методик NOTES можливим та безпечним методом лікування пацієнтів з ІП стан яких не є важким [30]. В останні роки для лікування ІП пропонується застосовувати так званий ступінчастий підхід, суть якого полягає у поступовому переході від менш інвазивних до більш інвазивних і відкритих оперативних втручань

на ІП. Нещодавно групою голландських дослідників було розпочате перше рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження PANTER, метою якого є протягом трирічного періоду показати перевагу такого ступінчастого підходу над первинною відкритою некрозектомією при ІП. Очікується що морбідність і смертність пацієнтів з ІП в цьому дослідженні буде знижена до 16% [31]. За відсутності результатів добре контрольованих рандомізованих досліджень, питання про ефективність та більшу безпечність малоінвазивних втручань порівняно з відкритою операцією у пацієнтів з ІП залишається відкритим.

Власний досвід лікування пацієнтів з ІП. Проведено ретроспективний аналіз 210 пацієнтів з ІП, які проходили лікування в нашій клініці за період з 1999 до 2009 року. Ізольоване консервативне лікування ІП було успішно застосоване у 17 пацієнтів з ІП. Консервативний підхід в комплексі з мініінвазивними втручаннями (черезшкірні пункційні дренивання, лапароскопічні некрозектомії) здійснені у 76 пацієнтів. У 131 пацієнта виконано відкриту некрозектомію з широким дрениванням зони некрозу та релапаратоміями "за вимогою". Загальна летальність в досліджуваній групі пацієнтів склала 10,2%.

Аналіз сучасних літературних даних та власного досвіду показує, що в лікуванні ІП необхідно застосовувати комплекс методів, які дозволяють не лише знизити смертність, а й зменшити частоту післяопераційних ускладнень, скоротити час перебування хворого в стаціонарі та покращити якість його життя. Це відображається у поступовому зменшенні агресивності хірургічних підходів до лікування ІП, збільшенні інтересу до малоінвазивних оперативних втручань та інтенсифікації досліджень їх переваг над традиційною операцією. Висловлюються думки про можливість заміни оперативного втручання при ІП на консервативні заходи у певній категорії пацієнтів. Разом з тим традиційні відкриті операції зберігають пріоритет в лікуванні ІП.

PANCREONECROSIS. PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS

M.Yu. Nychytaylo, O.P. Kondratiuk Yu.V. Snopok

Abstract. This work presents authors experience in treatment of patients with infected severe necrotizing pancreatitis (ISNP). Modern approaches to prophylaxis and treatment of ISNP are described. Problem of routine antibiotic prophylaxis of ISNP is discussed. Principles of antibiotic therapy of ISNP are elucidated. Necrosectomy is the main treatment approach in these patients with high lethality level (15-20%). To decrease morbidity in open necrosectomy, radiologic-guided percutaneous drainage of necrosis, endoscopic and

laparoscopic necrosectomy were applied. Randomised controlled multicenter trials were started to prove minimally invasive approach advantages in comparison with open necrosectomy. Certain category of patients with ISNP may benefit from isolated conservative measures avoiding surgery. Clinical trials of new antibacterial agents effective against multi-resistant microorganisms are in progress. Drotrecogin alfa – a new biogenic drug for sepsis treatment is now available.

Key words: infected severe necrotizing pancreatitis, antibiotics prophylaxis, laparoscopic necrosectomy, tigecycline, drotrecogin alfa, NOTES.

ЛІТЕРАТУРА

- Beger H.G., Rau B.M. Severe acute pancreatitis: clinical course and management. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – N 13(38). – P. 5043 – 5051.
- Beger H.G., Gansauge F., Poch B., Schwarz M. The use of antibiotics for acute pancreatitis: is there a role? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2009. – N.11(2). – P.101-107.
- Xue P., Deng L.H., Zhang Z.D., Yang X.N. et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. Feb 11. – [Epub ahead of print].
- Hart P.A., Bechtold M.L., Marshall J.B., Choudhary A. Et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: meta-analysis // *South. Med. J.* – 2008. – N.101(11). – P.1126-1131.
- Xu T., Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – N.43(10). – P.1249-1258.
- Szanto Z., Pulay I., Kotsis L., Dinka T. Selective bowel decontamination. // *Orv. Hetil.* – 2006. N.147(14). P.643-647.
- Yamenel L., Mas M.R., Comert B., Isik A.T., et al. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. // *Critical Care.* – 2005. – N 9. – P. 184 – 190.
- Bernard G.R., Margolis B.D., Shanyies H.M., Ely E.W. et al. Extended and safety of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. // *Chest.* – 2004. – N 125. – P. 2206 – 2216.
- Beger H.G., Rau B., Isenmann R., Schwarz M. et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. // *Pancreatol.* – 2005. – N 5. – P. 10 – 19.
- Mikami Y., Takeda K., Omura N., Abe H. et al. New strategy for acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy. // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 2005. – N 50. – P. 101 – 105.
- Hoffmann M., DeMaio W., Jordan R.A., Talaat R. et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]tigecycline, a first-in-class glycylcycline antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects. // *Drug. Metab. Dispos.* – 2007. – N 35(9). – P. 1543 – 1553.
- Rose W.E., Rybak M.J. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. // *Pharmacotherapy.* – 2006. – N 26(8). – P. 1099 – 1110.
- Taccone F.S., Rodriguez-Villalobos H., De Backer D., De Moor V. et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. // *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – N 25(4). – P. 257 – 260.
- Cancino N.A., Torres R.O., Schwane C.J. Tratamiento antibiotico de la pancreatitis aguda necrotizante infectada. // *Rev. Chil. Cir.* – 2002. – N 54. – P. 600 – 604.
- Whitelaw D., Shankar A., Aggrwal R., Russel R.C.G. et al. Management of acute severe pancreatitis without necrosectomy. // *Br. J. Surg.* – 2004. – N 91. – P. 516 – 517.
- Uhl W., Warshaw A., Imrie C., Bassi C. et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. // *Pancreatol.* – 2002. – N 2. – P. 565 – 573.
- Leppaniemi A.K., Hienonen P.A., Siren J.E., Kuitunen A.H. et al. Treatment of abdominal compartment syndrome with subcutaneous anterior abdominal fasciotomy in severe acute pancreatitis. // *World J. Surg.* – 2006. – N 30(10). – P. 1922 – 1924.
- Besselink M., Bollen T., Boermeester M., van Ramshorst B. et al. Timing and choice of intervention in necrotizing pancreatitis. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2005. – N 149(10). – P. 501 – 506.
- Meir J., Leon E.L., Castillo A., Roblendo F. et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. // *Am. J. Surg.* – 1997. – N 173. – P. 71 – 75.
- Hungnes E.S., Robb B.W., Seeskin K., Hasselgern P.O. et al. Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – N 194. – P. 740 – 745.
- Fernandez-del Castillo C., Rattner D.W., Makary M.A., Mostafavi A. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. // *Ann. Surg.* – 1998. – N 228. – P. 676 – 684.
- De Waele J.J., Hoste E., Blot S.I., Hesse U. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis. // *Critical Care.* – 2004. – N 8. – P. 504 – 511.
- Mofidi R., Lee A.C., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. // *World J. Surg.* – 2007. – N 31(10). – P. 2002 – 2007.
- Chang Y.C., Tsai H.M., Lin X.Z., Chang C.H., Chuang J.P. No debridement is necessary for symptomatic or infected acute necrotizing pancreatitis: delayed, mini-retroperitoneal drainage for acute necrotizing pancreatitis without debridement and irrigation. // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – N 51(8). – P. 1388 – 1395.
- Davies J., Stojkovic S.G., Duffy D., Alexander D.J. Radical subtotal pancreatic resection, including splenectomy, is an effective one-off treatment for infected pancreatic necrosis. // *World J. Surg.* – 2006. – N 30(6). – P. 965 – 967.
- Leppaniemi A., Kempainen E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. // *Cur. Opin. Crit. Care.* – 2005. – N 11(4). – P. 349 – 352.
- Voermans R.P., Veldkamp M.C., Rauws E.A., Bruno M.J., Fockens P. Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – N 66(5). – P. 909 – 916.
- Seewald S., Groth S., Omar S., Imazu H. et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – N 62. – P. 92 – 100.
- Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. // *Arch. Surg.* – 2006. – N 141(9). – P. 895 – 902.
- Schrover I.M., Weusten B.L., Besselink M.G., Bollen T.L. et al. EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis // *Pancreatol.* – 2008. – N.8(3). – P.271-276.
- Besselink M.G., van Santvoort H.C., Nieuwenhuijs V.B., Boermeester M.A. et al. Minimally invasive “step-up approach” versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN38327949]. // *BMC Surg.* – 2006. – N 6(1). – P. 6.