

## Панкреатическая инфекция

А. А. Рудаков, Б. Л. Дуберман

Кафедра факультетской хирургии (зав. - проф. А.А. Рудаков)

Архангельской Государственной медицинской Академии

## Pancreatic Infection

A. A. Rudakov, B. L. Duberman

Department of surgery (Director -prof. A.A. Riidakov),

Archangelsk State Medical Academy

Острый панкреатит (ОП) по данным разных авторов встречается с частотой от 47 до 238 на 1 млн. населения в год с тенденцией к росту заболеваемости и к увеличению удельного веса тяжелых (деструктивных) форм [6, 8, 58]. Если в начале 70-х частота деструктивных форм составляла 5.3-16.6%, то в середине 80-х - 30%. За последнее время, несмотря на разработку совершенных, патогенетически обоснованных методов лечения панкреонекроза и достижения реанимационной службы, в антибиотикотерапии, методах дополнительного обследования, уровень летальности при остром панкреатите практически не изменился и остается высоким. Несмотря на определенные успехи при лечении больных ОП в ранней стадии [10], пациенты умирают в поздней стадии при заболевании вследствие развития полиорганной недостаточности и сепсиса (присоединение инфекции), которые в настоящее время являются причиной смерти у 80% больных с ОП [9, 16, 26, 31, 34,41,43, 58]. Успехи медицины привели лишь к изменению структуры летальности, а не к улучшению положения дел при ОП, а проблема инфекции в панкреатологии стала камнем преткновения в лечении ОП (в особенности его деструктивных форм) [9,12,14,16].

В настоящее время дискуссии по диагностике и лечению панкреатической инфекции поддерживаются отсутствием четкой терминологии. Панкреатическая инфекция в литературе определяется как гнойно-некротические осложнения [8, 9], панкреатический абсцесс [35], инфицированный панкреонекроз, флегмона поджелудочной железы (ПЖ) [39], перипанкреатическая инфекция и сепсис, инфицированный панкреатический абсцесс, тяжелая панкреатическая инфекция, панкреатический сепсис [44], инфицированная ложная киста, гнойный панкреатит [9], нагноение ПЖ и парапанкреатической клетчатки [6], первично- и вторично-гнойный панкреатит [9]. Это вносит большую путаницу в статистическую обработку клинических данных, а в дальнейшем затрудняет составление алгоритма лечения.

### Классификация

В Атланте (США, Джорджия) в 1992 была предложена новая классификация ОП [24]. В соответствии с этой классификацией различают:

I. Острый панкреатит: а) легкий, б) тяжелый;

II. Острое скопление жидкости (в ткани ПЖ и в околопанкреатической клетчатке).

III. Панкреонекроз: а) стерильный, б) инфицированный.

IV. Панкреатическая ложная киста.

V. Панкреатический абсцесс.

Состоятельность подобной схемы была подтверждена клинически: она имеет как терапевтическое, так и прогностическое значение [24, 34].

На основании данной классификации острый панкреатит рассматривается как асептическое воспаление поджелудочной железы с возможным вовлечением прилежащих тканей, в основе которого лежат процессы некробиоза панкреоцитов и ферментной аутоагрессии с последующим развитием некроза, дегенерации железы и присоединением вторичной инфекции [9,24].

Возможны две формы ОП [9, 24]. 1) Легкая, протекающая с минимальными нарушениями функции органов и легко купируемая. Основным морфологическими особенностями этой формы

являются: а) макроскопически - интерстициальный отек, б) микроскопически - пропитывание ткани ПЖ лейкоцитами (преимущественно нейтрофилами), с небольшими очагами некроза ацинарных клеток и перипанкреатической жировой ткани [11].

2) Тяжелая - это ОП, который в 20-25% случаев и сопровождается развитием осложнений (в ранние сроки - органная недостаточность, в поздние - панкреатическая инфекция, сопровождающаяся некрозом более 30% ткани железы) [15, 24, 42]. Макроскопически эта форма ОП проявляется обширными некрозами окружающей жировой ткани, сопровождающимися образованием мутного геморрагического выпота в брюшной полости. Микроскопически обнаруживаются бляшки или сливные зоны некроза паренхимы ПЖ с некрозом стенок сосудов, очагов кровоизлияний, с разрывом панкреатических протоков. Важной особенностью также являются жировые некрозы внутри ПЖ и выраженные явления воспаления.

**Острое скопление жидкости (ОСЖ)** - скопление в ткани или в области ПЖ экссудата, богатого панкреатическими ферментами (без тенденции к образованию грануляционной или капсулы), возникающее в течение первых четырех недель развития ОП [8, 24]. Инфицирование ОСЖ происходит редко (2.7%), в основном, при развитии сочетанных холецистита или холангита или при крупноочаговом панкреонекрозе [8].

**Панкреонекроз** - это диффузная или ограниченная область нежизнеспособной паренхимы ПЖ, обычно с сопутствующим некрозом перипанкреатической клетчатки, со склонностью к инфицированию [11, 22]. Микроскопически заболевание проявляется поражением паренхиматозной сети капилляров ПЖ, ацинарных, островковых клеток, протоковой системы и с некрозом перидолькового жира [11].

**Инфицированный панкреонекроз (ИПН)** - это распространенное гнойно-некротическое поражение ткани ПЖ и/или перипанкреатической клетчатки, с наличием в них патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов в количестве  $1 \times 10^5$ - $10^9$  г вещества), возникающий вследствие инфицирования нежизнеспособных тканей без какого-либо скопления гноя [9, 19, 39]. Чаще развивается в ранние стадии заболевания [4, 43] и имеет сомнительный прогноз вследствие развития системных осложнений (РДС-синдром, почечная недостаточность, нарушение свертывания крови). Системные осложнения возникают вследствие выброса из нежизнеспособной ткани токсинов и вазоактивных веществ (эндотоксин, трипсин, фосфолипаза и др.) [17]. Выработка этих эндотоксинов зависит от распространенности некроза и степени бактериальной обсемененности [16]. Смертность при ИПН в 3 раза выше, чем у больных с панкреонекрозом без инфицирования окружающих тканей [44].

**Острая ложная киста** - это отграниченное псевдокапсулой скопление панкреатического сока в ПЖ или в перипанкреатической области, возникающее вследствие ОП через 4 или более недель от начала заболевания [24].

**Абсцесс ПЖ** - ограниченное (более 5 мм в диаметре) скопление гноя внутри или в области ПЖ, образующееся вследствие расплавления некротических тканей или вследствие вторичного инфицирования ложной кисты [24]. Чаще возникает в относительно поздние стадии заболевания, после купирования основного процесса и поэтому имеет относительно хороший прогноз [19, 36, 39]. От инфицированного панкреонекроза отличается тем, что в экссудате мало или нет нежизнеспособной панкреатической ткани [4,24].

### **Эпидемиология**

Частота гнойных осложнений у больных ОП отмечается от 1.2 до 10% [4, 7, 18, 58]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2.5-2.7 : 1 в возрасте от 17 до 91 года, с пиком осложнений в 40-50 лет [8]. Деструктивный панкреатит (ДП) разливается у 10-20% больных с ОП [8, 12,18,23,36], при этом в 30-70% ДП [16,23, 54] выявляется панкреатическая инфекция. При отсутствии панкреонекроза панкреатическая инфекция не встречается [22]. Инфицированный панкреонекроз встречается у 5-10% больных ОП [29]. Панкреатические абсцессы развиваются у 1-9% больных ОП [18,48].

Панкреатическая инфекция развивается вследствие вторичного инфицирования некротических участков ПЖ и забрюшинной клетчатки [7]. Склонность к инфицированию прямо пропор-

циональна распространенности некроза ПЖ и парапанкреатической клетчатки [4, 12, 16, 31, 37]. При поражении более 30% ткани железы у 29% больных развиваются инфекционные осложнения, а если в патологический процесс вовлечено более 50% паренхимы ПЖ - то у 71% [8, 12, 54]. Однако, по другим данным, прямой зависимости между степенью изменений в ПЖ и течением и исходами заболевания не существует [5].

По данным Veger [16], ИПН был выявлен у 25% больных при длительности заболевания в одну неделю, у 36% - с длительностью в две, у 70% - с давностью заболевания в три недели, у 46% больных с 4-х недельным панкреонекрозом и у 35% после 4-х недель заболевания [16]. Высокий процент инфицированности в поздние сроки подтверждается и другими авторами [7, 31].

Некротические и дегенеративные процессы при ИПН в 40% случаев развиваются в области хвоста ПЖ, в 30% - в области тела и хвоста, в 15% - в области головки, в 10% - охватывают весь орган и в 5% процесс имеет диссеминированный характер [58]. У 67% оперированных больных инфекционно-некротический процесс распространялся на правую или левую позадибодочную, у 21% - на поддиафрагмальную области, у 12% - на ретродуоденальную область или подпеченочное пространство.

Панкреатические абсцессы могут быть одиночными (38%) и множественными (62%). В 25% наблюдений абсцесс захватывает всю железу, в 30% вовлекает правую часть железы и локализуется в головке ПЖ, в 23% исходит из тела и в 22% относится к левой стороне ПЖ и исходит из хвоста [58].

Уровень летальности при панкреатической инфекции достигает 5-80% [2, 8, 10, 14, 19, 24, 26, 32, 39, 41, 58]. Такие различия обусловлены тем, что панкреатическая инфекция неоднородное заболевание. Оно включает в себя широкий спектр патологических состояний. Так, при инфицированном панкреонекрозе летальность составляет 15% [16, 17, 34, 56], тогда как при панкреатическом абсцессе - 4-20% [19, 34, 56]. Панкреатическая инфекция является преобладающей причиной смерти у больных с деструктивным панкреатитом в поздние стадии (40-47%) патологического процесса [8, 54]. Отмечаются гнойные некротическое расплавление ПЖ (84%) и парапанкреатит (49%), гнойник сальниковой сумки (49%), гнойный распространенный перитонит (18%), сепсис (9%) [8].

У 75% больных с панкреатической инфекцией обнаруживается грамотрицательная флора, у 10% анаэробы [16]. Мономикробная флора встречается в 18.1-86%, полимикробная у 42-81.9% больных [13, 14, 34].

### **Диагностика**

Диагностика панкреатической инфекции представляет определенные трудности. У 50% больных с панкреатической инфекцией (документированных пункцией очагов деструкции и/или скоплений жидкости с посевом) не отмечалось клинических проявлений гнойного процесса [54]. Клинико-лабораторные признаки панкреатической инфекции носят лишь вероятностный характер, позволяющий заподозрить нагноение в зоне ПЖ, однако они не дают возможности абсолютно достоверно подтвердить ее развитие. Это требует проведения дополнительных инструментальных методов диагностики [2].

Информативная ценность рутинных рентгенологических методов при развившейся панкреатической инфекции составляет лишь 60%, а в диагностике инфицирования забрюшинной клетчатки они не имеют практического значения [2].

Ультразвуковое исследование недостаточно эффективно в диагностике панкреонекроза, иногда вследствие метеоризма, который часто сопровождает ОП. В ходе традиционного УЗИ поджелудочная железа визуализируется лишь в 45-70% наблюдений [2, 19], а достоверность УЗИ-исследования при ДП составляет 35-83% [19]. Это связано с тем, что некротическая ткань плохо обнаруживается в ходе УЗИ, а патологические изменения забрюшинной клетчатки практически не выявляются. При УЗИ легко диагностируются панкреатические абсцессы [19].

В настоящее время важнейшую роль в диагностике тяжелого панкреатита и панкреатической инфекции играет компьютерная томография [10, 19, 39, 47]. По данным Skaife [57] у 90% больных с верифицированным ОП выявлялись патологические изменения на КТ, и в 85% случаев эти

изменения определялись в течение последующих 7 дней [57]. Достоверность данного метода составляет 97.2% [2]. Динамическое КТ-исследование должно выполняться каждые 1-2 недели [47]. Наилучшим методом диагностики панкреонекроза является КТ с контрастированием, позволяющий выявлять локализацию, обширность, глубину панкреатических некрозов (области снижения тканевой перфузии) в 85% [39].

Диагностическая ценность КТ соответствует таковой у магнитоядерного резонанса (ЯМР), и принятые классификации для КТ можно использовать при оценке данных ЯМР. Предпочтение ЯМР может быть отдано при непереносимости контрастного вещества, однако оно более длительно по времени выполнения.

Однако с помощью КТ и ЯМР нельзя с достаточной достоверностью выявить наличие инфекции (обнаруживаются лишь косвенные признаки: пузырьки воздуха в парапанкреатической области) [19,33]. Поэтому точная и ранняя диагностика панкреатической инфекции стала возможной лишь с внедрением в практику диагностической чрескожной аспирации под контролем УЗИ или КТ с последующими окраской аспирата по Граму и посевом полученного аспирата, которые дают исчерпывающую информацию об инфекционном процессе в парапанкреатической зоне [2, 12, 23].

Чрескожная аспирация - это безопасный и точный метод диагностики [14], который показан больным [12] 1) при подозрении на панкреатическую инфекцию по данным КТ (D, E степени по критериям Balthazar) [12] и наличии газа в проекции ПЖ [40], 2) в случаях, если нет клинического эффекта от лечения, 3) при нарастании клиники полиорганной недостаточности (ПОН), при наличии гиперлейкоцитоза и лихорадки.

Панкреатическая инфекция возникает в течение первых 2-х недель болезни [6, 8, 10, 14, 19, 24, 39, 26,32,41, 58]. Поэтому целесообразно выполнять чрескожную пункцию у больных деструктивным панкреатитом с признаками эндотоксикоза в течении первых 7-10 суток [3, 53]. Если окраска по Граму и посев окажутся отрицательными, следует продолжить консервативную терапию с контрольным КТ и тонкоигольной аспирацией через 7-10 дней [43, 56]. Если подтверждена панкреатическая инфекция, то предпочтительнее выполнение хирургического вмешательства. Однако выявления микробных агентов в первые 3-5 суток не гарантирует, что патологический процесс в последующем будет осложнен панкреатической инфекцией [6]. В 10% чрескожной тонкоигольной аспирации выявляются ложноотрицательные результаты [52]. При наличии крупных жидкостных образований необходимо сочетать пункцию и дренирование [3, 12].

## **Лечение**

Успехи в диагностике панкреатической инфекции не привели к улучшению результатов лечения [20]. Многолетняя практика доказала абсолютную бесперспективность консервативного лечения панкреатической инфекции, летальность при которой достигает 100% [2]. Поэтому терапевтические мероприятия в настоящее время являются обязательным элементом лечебного комплекса, основу которого составляет хирургическое вмешательство на фоне рациональной антибиотикотерапии [27,30].

## **Антибактериальная терапия**

Несмотря на большое значение панкреатической инфекции в осложнениях и летальности при ОП, до настоящего времени нет достоверных клинических данных об эффективности профилактической антибактериальной терапии при ОП [15, 16, 41, 43, 45]. Антибактериальная терапия слабоэффективна при алкогольном и идиопатическом ОП, и, наоборот, имеет выраженный эффект при билиарном панкреатите [24]. Панкреатическая инфекция развивается, несмотря на prolonged курсы антибиотикотерапии с момента поступления больного в стационар [10, 21, 49]. Другие авторы указывают на абсолютную необходимость применения антибиотикотерапии при ОП, указывая, что это "ключ к улучшению исходов при тяжелом ОП" [8,9,32]. Возможно, что такие противоречивые данные связаны с недостатками в подборе больных (большинство включенных в исследование больных имели легкое течение ОП) [32], с неэффективным набором антибиотиков, недостаточными дозами препаратов [25,41,45].

Выделяют 3 группы антибиотиков на основе "фактора эффективности" [25]:

1) препараты с низкой тканевой концентрацией в ПЖ, которая была намного ниже минимальной ингибиторной концентрации большинства бактерий, выявленных при панкреатической инфекции (netilmicin, tobramycin); 2) препараты с достаточной тканевой концентрацией в ПЖ для подавления лишь некоторых бактерий, представленных в микробном зеркале панкреатической инфекции (mezlocillin, piperacillin, ceftizoxim, cefatoxim); 3) препараты как с высокой тканевой концентрацией в ПЖ, так и с высокой бактерицидной активностью против большинства агентов при ПИ (ciprofloxacin, ofloxacin, imipinem).

Применение антибиотиков с высоким фактором эффективности значительно снижает раннее инфицирование панкреонекрозов, что приводит к снижению частоты панкреатической инфекции [45]. Хорошей проникающей способностью в ПЖ обладает метронидазол, который эффективен против анаэробной флоры. В профилактике панкреатической инфекции эффективна селективная деконтаминация кишечника [32, 41, 44].

### **Хирургическое лечение**

Целью хирургического лечения является тщательное удаление некротической ткани, дренирование инфицированных областей ПК и перипанкреатических тканей, эвакуация панкреатогенного асцита.

Несмотря на то, что панкреатическая инфекция (абсцесс, инфицированный панкреонекроз) является абсолютным показанием к оперативному лечению [10,25,28,43, 53,54, 56], проблема хирургического лечения панкреатической инфекции до сих пор остается актуальной, особенно в методах и сроках хирургического вмешательства.

Существует 3 основных хирургических подхода в лечении панкреатической инфекции [46]: а - "традиционный метод" (закрытое ведение - ЗВ) -некрэктомия, секвестэктомия или панкреатодуоденальная резекция с дренированием брюшной полости[1,10,26];б-оперативное лечение с продленным послеоперационным лаважом сальниковой сумки [17, 25, 26, 29, 38, 48]; в - "открытое ведение" (ОВ) - оперативное лечение с различными методиками открытого ведения или с последующими программированными промываниями брюшной полости [1, 23, 50].

Сроки оперативного лечения варьируют в зависимости от характера панкреатической инфекции. Ранняя лапаротомия, проводимая не по показаниям, приводит к увеличению вероятности развития панкреатической инфекции с 1.6% до 23% при среднетяжелом ОП и с 24% до 67% при тяжелом панкреатите [6, 38]. Запаздывание же с оперативным вмешательством ведет к развитию сепсиса [38]. При инфицированном панкреонекрозе операция выполняется на 9-19-й день от начала заболевания [1, 19, 29, 34]. Больным с панкреатическим абсцессом оперативное вмешательство проводится на 28-30-й день от начала заболевания [19]. Если у 93% больных с абсцессами ПЖ требовалась одна операция, то при инфицированном панкреонекрозе в среднем - 2.6, а у больных со стерильным панкреонекрозом - 1.9 вмешательств [34].

Выбор метода операции, как правило, определяется опытом и предпочтением хирурга [34]. Одни авторы отдают предпочтение ЗВ, объясняя эту тактику лечения малым числом послеоперационных осложнений [51]. Но надо отметить, что при закрытом ведении повторные оперативные вмешательства требуются в 25-30% случаев (по поводу рецидивирующего кровотечения или образования новых гнойников [54]). Предпочтительнее применять лаваж брюшной полости, при котором повторные операции требуются лишь в 17%, а летальность составляет не более 7% [25, 26, 29]. Открытое ведение сопровождается большей частотой осложнений, чем при лаваже, при одинаковой частоте выживаемости [17, 26, 28, 51]. Частота тяжелых послеоперационных осложнений (кишечные свищи и кровотечения) при открытом ведении больных выше, чем при ЗВ. Частота развития сепсиса при ЗВ значительно выше, чем при ОВ (46.7% и 7.7% соответственно). Летальность при ОВ больных с панкреатической инфекцией составляет 15-22.2% [23, 28], тогда как при "традиционном" (закрытом с дренированием) - 33.3%. По данным Hwang et al., [35] летальность при ЗВ составляет 48.4%, при закрытом ведении с продленным лаважом сальниковой сумки - 33.3%, при ОВ - 15%.

Таким образом, закрытое ведение больных должно быть использовано лишь в случаях, если в гнойной полости после оперативного вмешательства не остается некротической ткани [4]. ЗВ с послеоперационным лаважом полости малого сальника предпочтительнее использовать у больных с небольшими инфицированными участками и при панкреатических абсцессах [23, 48].

Исход лечения панкреатической инфекции во многом определяется выбором оптимального способа дренирования гнойного очага [7, 38].

Чрескожное дренирование применяется в двух случаях: а - у больных с инфицированным панкреонекрозом, состояние которых не позволяет проводить общую анестезию (удаление в данном случае гнойной жидкости на 6-24 часа позволяет стабилизировать состояние больного перед оперативным вмешательством) [33, 54]; б) при проведении продленного дренирования катетерами большого диаметра. Чаше такая методика неэффективна, так как в большинстве случаев гной имеет густую консистенцию, что затрудняет аспирацию [54].

Для чрескожного дренирования должны быть строгие показания, которые определяются на основе данных КТ, диагностической тонкоигольной аспирации, и клинического состояния больного [33, 39]. Полное дренирование очага инфекции с использованием этой методики лечения достигается в 43-91%, частичное - в 13% (при временном эффекте в 13%). В 27% чрескожное дренирование неэффективно [33, 39, 55]. Хирургическое вмешательство выполняется в 53% случаев, в связи с неэффективности этого метода [39]. Осложнения в виде кишечных свищей, ранения сосудов пневмоторакса возникают в 15% случаев [39].

В случаях, если после дренирования не наступает улучшения, показано срочное оперативное вмешательство [54]. Больные с чрескожным дренированием требуют более длительного периода полного парентерального питания, интенсивной терапии и госпитализации.

Таким образом, основной проблемой в лечении больных острым панкреатитом остается панкреатическая инфекция, летальность при возникновении которой достигает 80%. Решение этой проблемы возможно путем ранней диагностики инфицирования, рациональной антибиотикотерапии, а также путем выбора адекватного метода оперативного вмешательства. Эти пути требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

### **Список литературы**

1. Данилов М.В., Глабай В.П., Буриев И.М., Темирсултанов Р.Я. Современные проблемы хирургии панкреатита. *Анналы хирург. гепатологии*. 1996; 1: 67—71.
2. Колмаков С.А. Хирургическое лечение гнойных осложнений острого панкреатита. Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1992: 129 с.
3. Михайлузов С.В., Иманалиев М.Р. Принципы лечения больных с гнойными осложнениями панкре-онекроза. *Рос. мед. журнал*. 1996; 2: 29-32.
4. Нестеренко Ю.И., Полянский В.А., Лищенко А.А. Гнойно-некротические осложнения деструктивного панкреатита. *Кубан. Науч. Мед. Вестник*, 1994: 5-6:52-53.
5. Сирижитдинов К.Б. Патогенетическое обоснование профилактики и лечения гнойно-некротических осложнений острого панкреатита. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1992; 26 с.
6. Старосек В. Н. Постнекротические осложнения острого панкреатита. Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 1990: 29 с.
7. Толстой А.Д., Калупаев И.О. Ферментативный панкреатогенный оментобурсит. *Вестн. хир.* 1996; 6:34-38.
8. Филин В.И., Костюченко АЛ. Неотложная панкреатология. СПб. 1994: 416 с.
9. Шалимов С.А., Радзиховский М.Е., Нечитийло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев, 1990:285 с.
10. Allardyce D.V. Incidence of necrotising pancreatitis and factors related to mortality. *Am J. Surg.* 1987; 154:295-299.
11. Balthazar E.J., Freeny P. C., VanSonnerherg .Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*, 1994: 193:297-306.
12. Banks PA. Infected necrosis: Morbidity & therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology*. 1991; 38: 1 16-119.

13. *Banks P.A., Gerzov S.G.* The role of needle aspiration bacteriology in the management of necrotizing pancreatitis. In / Bradley E.L., ed Acute pancreatitis: Principle & Practise. New York Raven Press, 1993: P. 99-104.
14. *Banks P.A., Gerzov S.G., Langevin R.E., Silverman S.G., Sica G.T., Hughes M.D.* CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int. J. Pancreatol.*, 1995 (Dee); 18(3): 265-70.
15. *Barie P.S.* A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1996: 172 (suppl 6D): 38S-43S.
16. *Beger H.G., Bittner R., Block S., Buckler M.* Bacterial contamination of pancreatic necrosis // *Gastroenterology*, 1986; 91:433-438.
17. *Beger H.G., Buchlet M., Bittner R., Block S., Nevalainen T., Rosher R.* Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of prospective clinical trials. *World J. Surg.* 1988; 12: 255-262.
18. *Beger H.G.* Surgery in Acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology*. 1991;38:92-96.
19. *Bittner R.S., Block M., Buckler H.G.* Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: Different local septic complication in acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1987: 32:1082-1087.
20. *Blazebay J.M., Cooper M.J.* 18 site of necrosis in acute pancreatitis a predictor of outcome? *The Lancet*. 1996; 348 (Oct. 19): 1044.
21. *Bradley E.L.* Antibiotics in acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1989; 158:472-477.
22. *Bradley E.L., Olson R.A.* Current management of pancreatic abscess. *Adv.Surg.* 1991,24:361-38».
23. *Bradley E.L.* A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am.J.Surg.* 1991; 161: 19-24.
24. *Bradley E.L.* A clinical based classification system of acute pancreatitis. *Arch. Surg.* 1993; 128: 586-590.
25. *Buckler M., Malfertheiner P., Frieb H., Isenmann R., Vanek E., Grim H., Schlegel P., Friess T., Beger H.G.* Human pancreatic tissue concentration of bacterial antibiotics. *Gastroenterology*. 1992; 103:1902-1908.
26. *D'Egidio A., Schain M.* Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection. *Br. J. Surg.* 1991;78:133-137.
27. *Dasarathy S., Buck P., Acharya S.K., Tandon R.K.* Pancreatic abscess: is there a role for conservative therapy? *Tropical Gastroenterology*, 1993; 14: 28-32.
28. *Doglietto G.B., Gui D., Paceli F., Brisinda G., Bellantome R., Crucitti P., Sgadari A., Crucitti F.* Open versus closed treatment of secondary pancreatic infection. *Arch. Surg.* 1994; 129: 689-693.
29. *Farkas G., Marion J., Mandi Y., Szedekenyi E.* Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br. J. Surg.* 1996; S3: 930-933.
30. *Fauntuch., Meniconi M.T., Speranzini M.B., Pinotti H.W., Smolentsov H.* Clinical regression of infected pancreatic necrosis. *Int. J. Pancreat.* 1991; 8: 379-386.
31. *Foitzic T., Castilio C.F., Ferrano M.J., Mithurfer K., Ratiner D.W.* Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.* 1994; 22: 179-185.
32. *Foitzic T., Klar E., Buhr H.J., Herfarth C.* Improved survival in acute necrotizing pancreatitis despite limiting the indications for surgical debridement. *Eur. J. Surg.* 1995; 161:187-192.
33. *Freeny P.C., Lewis G.P., Traverso L.W., Ryan J.A.* Infected pancreatic fluid collections: percutaneous, catheter drainage. *Radiology*. 1988; 167:435-441.
34. *Howard T.J., Wiehke E.A., Modavero G., Kopecky K., Baer J.C., Sherman S., Hawes R. H., Lehman G. A., Goulet R.J., Madura J.A.* Classification and treatment of local septic complications in acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1995; 170:44-50.
35. *Hwang T.L., Chiu C.T., Chen H.M., Chen S.C., Jeng L.B., Jan Y.Y., Wang C.S., Chen M.F.* Surgical results for severe acute pancreatitis - comparison of the different surgical procedures. *Hepatogastroenterology*, 1995; 42:1026-1029.

36. Kaufmann P., Hofman G., Smolle K.H., Lueger A., Pieher T., Brunner G., Krejs GJ. Intensive care management of acute pancreatitis: Recognition of patients at high risk of developing severe or fatal complications. *Wien Klin Wochenschr*, 1996; 108: 9-15.
37. Lacceti M., Rabbiti P.G., Manes G., Picciotto F., Esposito P., Uomo G. Relationship between the extent of pancreatic necrosis and sepsis in acute pancreatitis. Results of a prospective study. *Eur. J. Gastroenterology and hepatology*. 1993; 5:871-873.
38. Larvin M., Charnes A.G., Robinson P.J., McMahon M.J. Debridement and closed cavity irrigation for the treatment of pancreatic necrosis. *Br. J. Surg.* 1989; 76:456-457.
39. Lee M.J., Rattner D.W., Lagemate D.A., Suini S., Dawson S.L., Hahn P.F., Warshaw A.L. Acute complicated pancreatitis: redefining the role of interventional radiology. *Radiology*. 1992; 183: 171-174.
40. London N.J. M., Leese T., Lavelle J.M., Miles K., West K.P., Watkin D.F.L., Fossard D.P. Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography acute pancreatitis: a prospective study. *Br. J. Surg.* 1997; 178:1452-1456.
41. Luiten and et. al. Selective decontamination for severe acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1995; 57-65.
42. Malczynski J.T., Iwanow I.C., Burchard K.W. Severe pancreatitis: determinants of mortality in tertiary referral center. *Arch Surg.* 1996; 131:242-246.
43. Marshall J.B. Acute pancreatitis: A review with an emphasis on new development. *Arch Intern Med.* 1993 153:1185-1197.
44. Medich D.S., Lee T.K., Melhem M.F., Rowe M., Schraut W.H., Lee K.W. Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Am. J. Surg.* 1993; 165; 46-52.
45. Mithofer K., Castillo C.F., Ferraro M.J., Lewandrowski K., Rattner D.W., Warshaw A.L. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996; 110:232-240.
46. Mizrahi S., Deutsh M., Hayes S., Meshkind S., Sorant B., Hussey J., Boundyreaux P. Improved zipper closure of abdominal wall in patients requiring multiple intraabdominal operations. *Am. J. Surg.* 1993; 166: 62-63.
47. Moulton T. The radiological assessment of acute pancreatitis and its complications. *Pancreas*. 1991; (Suppl I) S 13-22.
48. Nicholson M.L., Mortensen N., Espiner H.J. Pancreatic abscess: result of prolonged irrigation of the pancreas bed after surgery. *Br. J. Surg.* 1988; 75: 88-91.
49. Oldach D. Antibiotic prophylaxis for necrotizing pancreatitis. *The Lancet*. 1995; 346: 652.
50. Padalino P., Chiara O., De-Rai P., Ravizzini C., Andreoni B., Nespoli A., Tiberio G. Open treatment in severe pancreatitis. *Chir. Ital.* 1995; 47: 35-42.
51. Pederzoli P., Bassi C., Falconi M., De Santis L., Borra A., Caldiron E., Sarfori N., Buftwini G., Briani Closed surgical treatment in acute pancreatitis. *Chir. Ital* 1995; 47:30-34.
52. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J., Mueller P., Warshaw A.L. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am. J. Surg.* 1992; 163: 105-110.
53. Ran B., Pralle Uhl W., Schoenberg M.H., Beger M.H. Management of sterile necrosis in instances of severe & pancreatitis. *J. Am. Col. Surg.* 1995; 181:279-288.
54. Reher H.A., McFadden D.W. Indications for surgery necrotizing pancreatitis. *WJM*. 1993; 159: 704-707
55. Rotman N., Mathieu, Anglade M.C., Fagniez P.L. Failure of percutaneous drainage of pancreatic abscesses complicating acute pancreatitis. *Surg. Gynec. Ob* 1992; 174:141-144.
56. Schoenberg M.H., Ran B., Beger H.G. Diagnosis therapy of primary pancreatic abscess. *Chirurg*. 1995 66:588-596.
57. Skaife P. Acute pancreatitis: assessment and management. *Postgrad. Med. J.* 1996; 72: 277-283.
58. Widdison A.L., Karanjia N.D. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1993; 80: 148-154