

Комплексное лечение панкреонекроза

В.С. Савельев,
Б.Р. Гельфанд,
М.И. Филимонов,
С.З. Бурневич,
Е.Ц. Цыденжапов,
Б.Б. Орлов.
Кафедра факультетской хирургии
с курсами анестезиологии-
реаниматологии, хирургической
флебологии ФУВ (зав. – академик
РАН и РАМН В. С. Савельев)
Российского Государственного
медицинского университета г.
Москва

Проведено исследование эффективности фармакотерапии препаратами соматостатина (соматостатин, октреотид) у 43 больных панкреонекрозом в сравнении с традиционной антиферментной и цитостатической терапией (44 больных) в зависимости от различных вариантов тактики оперативных вмешательств и режимов антибактериальной профилактики и терапии. Установлено, что наиболее оптимальным в комплексном лечении больных панкреонекрозом является раннее сочетание фармакотерапии препаратами соматостатина и цефалоспоридами III-IV поколения, фторхинолонами, имипенем/циластатинном, проводимой в течение всего периода этапных программируемых вмешательств.

Основу патогенеза острого деструктивного панкреатита составляет активация ферментов поджелудочной железы (ПЖ), запуск каскадов системной воспалительной реакции (СВР) с последующим развитием полиорганного повреждения и недостаточности (ПОН) [5,10,25]. Ферменты и медиаторы, образующиеся вследствие некроза ПЖ, забрюшинной клетчатки (ЗК) и развития панкреатогенного перитонита, быстро поступают в системный кровоток, составляя сущность панкреатогенной токсинемии [24,28].

Ведущим и специфическим мероприятием профилактики и лечения системной гиперферментемии в ранние сроки заболевания считается как подавление внешнесекреторной деятельности ПЖ (препараты соматостатина, цитостатики), так и применение ингибиторов протеаз [11,3,27]. Однако, в ряде клинических исследований эффективность ингибиторов протеаз и гормональных препаратов (соматостатин, глюкагон, кальцитонин) подвергается сомнению [24,28].

Соматостатин и его синтетический аналог октреотид являются ингибиторами базальной и стимулированной секреции ПЖ [7,28]. Оценка эффективности этих препаратов в лечении больных острым панкреатитом, представленная в мировой литературе, неоднозначна [7,17,21,27]. Это обусловлено различным уровнем доказательных исследований (недостаточное число клинических наблюдений, контролируемые или рандомизированные), клинической стратификацией больных (соотношение больных с интерстициальным и деструктивным панкреатитом), различной хирургической тактикой оперативных вмешательств («открытые»/»закрытые» методы дренирования ЗК), режимами антиферментной и антибактериальной (сроки начала и длительность терапии, путь введения, дозы) терапии [17,27]. Учитывая разноречивые данные литературы, представляет интерес изучение эффективности соматостатина и его синтетического аналога - октреотида в комплексном лечении панкреонекроза.

Материал и методы исследования

Исследование эффективности терапии препаратами соматостатина проведено у 43 больных панкреонекрозом, включенных в основную группу (ПСА) в сравнении с традиционной антиферментной и цитостатической терапией у 44 больных (группа клинического сравнения) (К) (Таблица 1). Диагноз панкреонекроза и его разнообразных осложнений верифицирован на основании комплексного обследования, включающего данные клинических и лабораторных методов, ультрасонографию, лапароскопию, компьютерную томографию, микробиологические исследования. Клиническая форма панкреонекроза была классифицирована на основании рекомендаций Международного Симпозиума по острому панкреатиту с выделением стерильного (СН) и инфицированного (ИН) панкреонекроза, панкреатогенного абсцесса (ПА) [8,15].

Объем и длительность проводимой консервативной терапии и показания к операции определяли с учетом степени тяжести панкреонекроза по данным комплексной оценки характера поражения ПЖ, ЗК, брюшной полости, тяжести состояния больного по традиционным

Таблица 1.

Характеристика клинических групп

Показатель	ПСА(n=43)	К(n=44)	*
Возраст	48+14 [21-75]	47+15 [22-80]	НД
Этиология п(%)			
-билиарный	14 (32%)	17 (39%)	НД
-алкогольный	20 (47%)	22 (50%)	НД
-послеоперационный	3(7%)	1(1%)	НД
-травматический	2(5%)	2(5%)	НД
-идеопатический	4(9%)	2(5%)	НД
Клиническая форма	20(47%)	4(8%)	НД
-СН	19 (44%)	24 (55%)	НД
-ИН	4(8%)	13 (30%)	НД
-ПА	4(8%)	7 (15^)	НД

(Ranson, APACHE II, В.С.Савельев (1983), В.И.Филин (1994)) и оригинальным методикам интегральной оценки - индексу поражения ПЖ, забрюшинного пространства и брюшной полости (ИБП) и объективной шкалы, характеризующей тяжесть физиологического состояния больного и степень ПОН (ТФС) [6,7,9,10]. В основной группе важным компонентом интенсивной терапии панкреонекроза было применение препаратов соматостатина: октреотида (сандостатин, фирма Novartis, Швейцария) - 300-600 мкг/сут (35 больных) и соматостатина (стиламин, фирма Serono, Швейцария)- 6000 мкг/сут (8 больных). Синтетический аналог сандостатина - окреотид обладает большей, чем стиламин стабильностью, более длительным периодом полувыведения и может применяться подкожно и внутривенно. Стиламин вводили только внутривенно в виде непрерывной инфузии. В группе клинического сравнения в/в применяли блокаторы биосинтеза (5-фторурацил) и ингибиторы протеолитических ферментов (контрикал, трасилол) в стандартных дозировках [6,7,10].

Мы учитывали тот факт, что варианты хирургической тактики и антибактериальной профилактики и терапии (АПТ) у больных панкреонекрозом оказывают существенное влияние на корректную оценку конечной эффективности фармакотерапии препаратами соматостатина. В этой связи в зависимости от различной тактики хирургического лечения и АПТ при панкреонекрозе мы конкретизировали основные лечебные мероприятия, проводимые в сравниваемых группах больных панкреонекрозом [1,2,7].

Показанием к операции служили инфицированные формы панкреонекроза независимо от степени ПОП, неэффективность комплексной консервативной терапии независимо от факта инфицирования некротических очагов на основании сохраняющихся или прогрессирующих симптомов СВР и/или ПОН. В этой ситуации СВР и ПОН свидетельствовала о крупномасштабном характере поражения ПЖ и ЗК или развитии инфекционного процесса [5,8].

С 1994 года проводилась разработка и внедрение в клиническую практику метода программируемых этапных некрсеквестрэктоми и санаций забрюшинного пространства, связанного с преимущественным использованием принципов активного «открытого» дренирования ЗК и динамической оментопанкреатобурсостомии при распространенных и инфицированных формах панкреонекроза [4,6]. Показанием к «закрытому» методу дренирования при панкреонекрозе служил мелкоочаговый или крупноочаговый характер деструкции ПЖ, потенциально не предполагающий крупномасштабной секвестрации, без поражения парапанкреатической и забрюшинной клетчатки.

Наряду с изменением хирургической тактики при панкреонекрозе были внесены существенные коррективы в выбор средств и регламента АПТ. Так в 1990-1994 гг. у 36 больных панкреонекрозом основу традиционного (I) режима АПТ составили аминогликозиды в сочетании с полусинтетическими пенициллинами или линкозамидами и цефалоспорины I-II поколения. Начиная с 1994 г использовали второй (II) режим АПТ в комплексном лечении 31 больного панкреонекрозом. Он включал следующие антибактериальные препараты в качестве первой очереди: аминогликозид + полусинтетический пенициллин или линкозамид; цефалоспорин I-II поколения + аминогликозид + метронидазол. Препаратами резерва являлись цефалоспорины II, III и IV поколения или фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин) или защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам), что в совокупности позволяло по показаниям проводить динамическую смену 2-х или 3-х режимов АПТ у больных панкреонекрозом. В последние годы арсенал антибактериальных средств в хирургической практике был расширен за счет антибиотиков, концентрация которых после внутривенного введения превышает минимальную ингибирующую концентрацию для большинства встречающихся при панкреатической инфекции микроорганизмов с высокой пенетрирующей способностью препаратов в ткань ПЖ - фторхинолонов, карбапенемов [1,24,26]. В этой связи с 1998 г третий (III) режим включал обязательное назначение антибактериальных препаратов из группы так называемого «резерва»: карбапенема - имипенем/циластатина до 3 г/сутки (16 больных), цефепима 4 г/сутки + метронидазола до 2 г/сутки в качестве препаратов выбора. Учитывая тот факт, что деструктивный панкреатит и операции на ПЖ являются независимыми факторами риска развития инвазивного кандидоза, больным с профилактической целью назначали флуконазол в дозе 50-100 мг/сутки.

Статистическая обработка данных проведена с использованием дисперсионного анализа, критериев Стьюдента и Фишера.

Результаты и их обсуждение

Анализ демографических показателей, основных причин, клинических форм, объективных критериев тяжести состояния оперированных (ПСАо и Ко) и неоперированных (ПСАН и Кн) больных, представленный в таблицах 1 и 2, показал, что в выделенных группах больные не отличались по возрасту, этиологии и тяжести заболевания. Тяжесть состояния оперированных больных, оцениваемая по объективным шкалам, была выше, чем в группе неоперированных пациентов (Таблица 2). Вместе с тем, как показано в таблице 3, у больных, которым проводилась терапия препаратами соматостатина преимущественным являлся «открытый» метод дренирования забрюшинной клетчатки, предполагающий проведение этапных некрсеквестрэктоми и санаций забрюшинного пространства в программируемом режиме. В основной группе больных, оперированных «по программе», было достоверно больше ($p = 0.02$), чем в группе клинического сравнения. В такой ситуации применение препаратов соматостатина проводилось с учетом известных фармакологических его характеристик, имеющих своей целью создание продолжительного пред- и послеоперационного «функционального покоя» ПЖ при проведении многократных оперативных вмешательств, направленных на профилактику местных и системных осложнений [2,11,14, 16,18].

Длительность терапии ПСА в группе оперированных больных варьировала от 4 до 15 суток и составила в среднем 8 суток. Среди больных с панкреонекрозом, у которых в качестве единственного хирургического вмешательства выполнена лапароскопическая санация и

дренирование брюшной полости по поводу панкреатогенного асцит-перитонита, продолжительность терапии ПСА была меньше в среднем на 3 суток (Таблица 4).

Таблица 2.

Комплексная характеристика тяжести состояния больных панкреонекрозом (ПСАо и Ко - оперированные и ПСАН и Кн - неоперированные больные)

Тяжесть состояния по шкалам (баллы)	ПСАо (п=34)	ПСАН (п=9)	Ко (п=31)	Кн (п=13)
Шкала-Ranson	5±2	4±2 #	4±2	2±1
-АРАСНЕ II, max	16,2 ± 5,6 [7-26]	11,0 ± 2,3 [9-15]	17,0 ± 8,0 [6-26]	12,4 ± 8,0 [5-26]
-ТФС, max	14,1 ± 5,0	8,8 ± 3,0	13,7 ± 5,1	8,8 ± 5,5
-ИБП, max	14,1 ± 4,5	5,8 ± 2,5	13,0 ± 3,7	7,3 ± 3,3

Примечание: достоверность различий (P < 0.05) в группах: * - ПСА и К, ** - среди оперированных, *** - среди неоперированных; # - среди больных в одной группе; max - максимальные значения показателя за все время лечения.

Таблица 3.

Характеристика лечебных мероприятий при панкреонекрозе

Показатель	ПСА (п=43)	К (п=44)	*
Число оперированных больных, (%)	34 (79%)	31 (70%)	НД
- оперированных в программируемом (п %)		* (0.02)	*
	22 (65%)	11 (25%)	
Методы дренирующих операций:		* (0.05)	
"открытые"	23 (68%)	13 (42%)	*
"закрытые"	11 (32%)	18 (58%)	*
Режимы АПТ, n (%)			
I	6 (14%)	30 (68%)	*
II	18 (42%)	13 (30%)	НД
III	19 (44%)	1(2%)	*
II+III		* (0.001)	*
	37 (86%)	14 (32%)	

Примечание: * - достоверность различий по точному критерию Фишера (p < 0.05); НД - недостоверно.

Таблица 4

Характеристика основных вариантов лечебных мероприятий при панкреонекрозе.

Показатель	ПСАо	ПСАН	Ко	Кон
Давность заболевания к началу интенсивной терапии, сут.	3±2	4±2	3±2	2±1
Длительность терапии ПСА, сут.	8±4 [3-15]	5±2 [1-7]	-	-
Длительность заболевания к 1-ой операции, сут.	6±5 [0,2-24]	-	7±6 [0,3-25]	-

Количество операций	4±3 [1-9]	ЛС	3±2 [1-12]	ЛС
Число больных, п (%)				
с режимом АПс 1 режимом АПТ	4 (12%)	2 (22%)	20 (65%)	10 (77%)
СП режимом АПТ	15 (44%)	3 (33%)	10 (32%)	3(3%)
с III режимом АПТ	15 (44%)	4 (45%)	1(3%)	-
Длительность АПТ, сут.	23 ± 15 [7-69]	15 ± 5 [9-22]	18±10 [2-40]	11 ±3 [6-15]

Примечание: достоверность различий в группах (p < 0.05): * - ПСА и К, ** - среди оперированных, *** - среди неоперированных; # - среди больных в одной группе; max - максимальные значения показателя за все время лечения; ЛС - только лапароскопическая ревизия и санация брюшной полости.

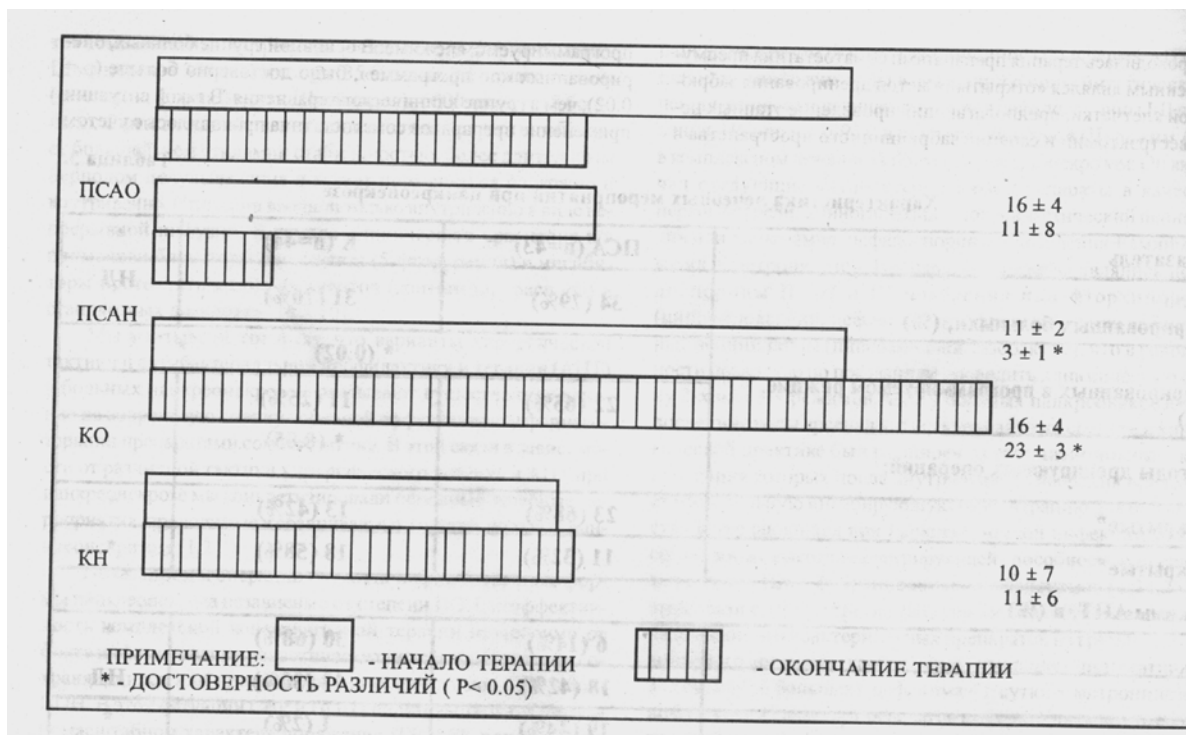


Рис. 1 Динамика показателей системы арасне ii в течение 7 суток интенсивной терапии больных панкреонекрозом

Таблица 5.

Динамика активности амилазы мочи (Ед) в зависимости от вариантов лечения при панкреонекрозе

Этап	ПСАо	Ко
1	576 ± 191	1362 ± 489
11	117 ± 421 *	31±4*
Этап	ПСАн	н
1	1257 ± 498	900 ± 285
11	12±3*	34 ± 6*, **

Примечание: достоверность различий (p < 0.05): *-до и после; ** - между ПСА и К.

Таблица 6

Клинико-лабораторная характеристика ТФС в динамике лечения при панкреонекрозе

Показатель	ПСА	К
Недостаточность: Дыхательная 1 (баллы) 11	1,3 ± 0,7 1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,6 2,0 ± 1,0 *,**
Сердечно-сосудистая 1 (баллы) 11	3,3 ± 1,3 2,3 ± 1,5 **	3,1 ± 1,3 3,1 ± 2,0
Кишечная 1 (баллы) 11	4,0 ± 1,4 2,1 ± 1,3**	3,3 ± 1,0 * 2,8 ± 2,1
Почечная 1 (баллы) 11	1,3 ± 0,51 ,1 ± 0,2 **	1,4 ± 0,7 1,4 ± 0,7 *

Примечание: достоверность различий в группах ($p < 0.0$ * - ПСА и К; ** - до (I) и после (II) 7 суток интенсивной терапии

Общее число больных, получавших оптимизированную по антимикробному спектру и пенетрации в ткани ПЗ антибактериальную терапию в основной группе составило 86%, что было достоверно выше ($p < 0.001$), чем в контрольной группе. При этом длительность АПТ в сравниваемых группах больных была практически одинаковой. Динамика АРАСНЕ II, содержания амилазы моче в течение 7 суток интенсивной терапии, представлена на рисунке 1 и в таблице 5, показала существенную эффективность лечения в группе ПСА, что подтверждено достоверным снижением уровня гиперферментемии и степени выраженности СВР и ПОН в группе неоперированных больных панкреонекрозом. Аналогично исследованиям Karakoyunlar O. и соавт. (1999) [20], достоверных различий других лабораторных показателей в сравниваемых группах нами не выявлено.

Таблица 7.

Продолжительность пребывания в оит и общая длительность стационарного лечения при различных вариантах терапии панкреонекроза

Показатель	ПСАо	ПСAn	Ко	Кн
Длительность пребывания в ОИТ (сут.)	18 ± 11 [6-55]	8 ± 5 [4-18]	16 ± 12 [3-40]	7 ± 5 [2-21]
Длительность стационарного лечения выздоровевших (сут.)	56 ± 28 [19-120]	30 ± 11 [17-47]	41 ± 18 [19-78]	22 ± 9 [15-48]
Длительность стационарного лечения оперированных выздоровевших (сут.)	46 ± 32 [7-120]		32 ± 21 [3-85]	

Анализ структуры ПОН показал (Таблица 6), что лечение препаратами соматостатина позволяет в одинаковые сроки интенсивной терапии достигнуть достоверного снижения степени ПОН за счет преимущественного устранения критических расстройств системной гемодинамики, ликвидации почечной недостаточности и пареза кишечника. Подобные данные получены Fidler F. и соавт. (1996) [17].

Вместе с тем, показатели длительности стационарного лечения и сроков пребывания в ОИТ в анализируемых группах существенно не различались (Таблица 7). Анализ летальности в зависимости от вариантов лечебной тактики (Таблица 8) показал, что наиболее значимый эффект

терапии ПСА с достоверным снижением (с 69% до 30%) достигнут при использовании «открытых» методов дренирования забрюшинного пространства ($p = 0.04$) и оптимизированной тактики антибактериальной терапии, включающей применение имипенем/циластатина, фторхинолонов и цефепима ($p = 0.07$). При этом «ранняя» смертность вследствие прогрессирующей ПОН в течение 10 суток проводимой интенсивной терапии в сравниваемых группах больных достоверно не отличалась ($p > 0.05$). Так в группе ПСА умерло 3 (7%) больных, тогда как в группе клинического контроля 4 (9%) пациентов. Однако в период постнекротических инфекционных осложнений (14 суток комплексного лечения), в основной группе больных панкреонекрозом летальность была минимальной (18%), что было достоверно ниже ($p < 0.005$) по сравнению с ее уровнем (56%) в контрольной группе. Основной причиной смерти в эти сроки явились инфекционно-токсический шок и ПОН вследствие септических осложнений панкреонекроза.

Таблица 8.

Летальность при различных режимах лечения, N (n)%

ГРУППА	ПСА _о	ПСА _н	К _о	К _н
РЕЖИМ АПТ	4 (3) 75%	2 (0) 0%	20(13) 65%	10(1) 10%
I				
II	15(6)40%	3 (0) 0%	10 (6) 60%	3 (1) 33%
III	15(1)7%	4 (0) 0%	1(0)	-
II+III	30(7)23%	7(0) 0%	* (0.07) 11 (6) 55%	3 (1) 33%
ВИДЫ ДРЕНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ: "открытые" "закрытые"	23(7) 1(3)	30% 1 27%	13(9) 18(10)	* (0.04) 13 (9)69% 18 (10)56%
ВСЕГО:	34(10)29%	9(0)	* (0.02) 31(19)61%	13 (2) 15%
ИТОГО:	43(10)23%		#(0.03) 18% 44 (21) 4	

Примечание: достоверность различий по точному критерию Фишера - * - ПСА_о и К_о; ** - ПСА_н и К_н; # - ПСА и К.

Таким образом, полученные нами данные позволяют прийти к выводу; что применение препаратов соматостатина в комплексной фармакотерапии панкреонекроза в течение всего периода этапных санационных операций способствует существенному снижению летальности больных.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Цыденжапов Е.Ц., Брюхов А.Н. Антибиотикопрофилактика и терапия при панкреонекрозе//. - 1999.- 1(2).-С. 36-40.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии (обзор литературы). - Вестник интенсивной терапии. - 1998.- 3.- С. 19-24.
3. Лаптев В.В. Блокаторы панкреатического биосинтеза в лечении токсической фазы деструктивного панкреатита (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. докт. мед. наук. - Москва. - 1998. - С.45.
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Соболев П.А. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза. //Анналы хирургии. - 1998. -1.-С. 34-39.

5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Цыденжапов Е.Ц. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе//.- *Анестезиология и реаниматология.*- 1999.- 6.- С. 28-33.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Соболев П.А. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита.//*Анналы хирургической гепатологии.* -1996. -1. -С.58-61.
7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Комплексное лечение больных панкреонекрозом. - *Анналы хирургии.* - 1999.- 1. С. 18-22.
8. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Вопросы классификации и хирургического лечения при панкреонекрозе. - *Анналы хирургии.*-1999. - 4. -С. 34-38.
9. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: комплексная диагностика и лечение. // *Новый медицинский журнал.* - 1997. - 3. - С. 10-13.
10. Филлин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология.// «Питер». - Санкт-Петербург. - 1994. - С. 410
11. Bassi C., Falconi M., Caldiron E., Salvia R. et al. Assessment and treatment of severe pancreatitis. - *Digestion.* -1999- 60(suppl).- p. 5-8.
12. Beechey-Newman N. Controlled trial of high dose octreotide in disease severity.//*Dig. Dis. Sci.*- 1993. - 38(4).-p. 644-647.
13. Berberat P.O., Friess H., Uhl W., Buckler M. W. The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection.-*Digestion.*- 1999.- 60(suppl.2).-p. 15-22.
14. Bender M., Uhl W., Friess H., Malferttheiner P., Bachler M.W. Octreotide in the treatment of acute pancreatitis: result octreotide dosages.//*Digestion.*- 1994.- 55(Suppl)(1).-p. 20- 23.
15. Bradley E.L. III clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11-13. 1992.- *Arch.Surg.*-1993.- 128.-p.586-590.
16. Buckler M.W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis //*Gut.*- 1994. - 35(3 Suppl). -p. 815-819.
17. Fiedler F., Jauering G., Keim V., Richter A. et al. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. //*Intensive Care Med.* - 1996.- 22(9).- p. 909-915.
18. Henegouwen M.J. Van Berge, Th.M.Van Gulik, L.M.A. Akkermans, J.B.M.Jansen, D.J. Gouma. Yhr effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomized placebo controlled study in volunteers.-*Gut.*- 1997.- 4}.-p. 758-762.
19. Jenkins S.A., Berein A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease.//*Aliment. Pharmacol. Ther.*- 1995- 9(4).- p.349-361.
20. Karakoyunlar O., Sivrel E., Tanir N., Denecli A.G. High dose octreotide in the management of acute pancreatitis.- *Hepato-Gastroentology.*- 1999.-46.-p. 1968-1972.
21. McKay C., Baxter J., Imrie C. A randomized controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis.//*Int. J. Pancreatol.*- 1997.- 21(1).-p.13-19.
22. Luengo L., Vicente V., Gris F., EscuderJ. et al. Influence of somatostatin in the evolution of acute pancreatitis.//*International J. Pancreatotogy.*- 1994.- 15(2).-p. 139-144.
23. Paran H., Neufeld D., Meyo A., Shwartzl et al. Preliminary report of a prospective randomized study of octreotide in the treatment of severe acute pancreatitis.//*J. Amer. College of surg.*-1995.-181.-p. 121-124.
24. Schmid S., Uhf W., Buchler M.W. Protease-antiprotease interactions and the rationale for therapeutic protease inhibitors// - *Scand. J. Gastroenterol.* - 1996.- 31 Suppl. 219.-p. 47-50.
25. Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis.//*New England J. Med.*- 1994.- 330(17). -p. 1198-1210.
26. Takeda K., Matsuno S., Sunamura M., Kakugclwo Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis.- *Am. J. Surg.*-1996.-171(4).-p.394-398.
27. Uhl W., Buchler M. W., Malferttheiner P., Beger H.G. et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis.- *Gut.*- 1999. -45.- p. 97-104.

28. Wyncoll D.L. *The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature.*//Intensive Care Med.- 1999.-25 (2).-p. 146-156.