

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Александрова, М.Е. Ильинский, С.И. Рей, Г.А. Бердников, Л.В. Марченкова, В.В. Киселев

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

ICU TREATMENT OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

I.V. Aleksandrova, M.E. Ilynskiy, S.I. Rei, G.A. Berdnikov, L.V. Marchenkova, V.V. Kiselev

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Ранняя полиорганная недостаточность (ПОН) и гнойно-септические осложнения – основные факторы риска развития неблагоприятного исхода у больных с тяжелым острым панкреатитом (ТОП). Пациентов с прогнозируемым тяжелым течением заболевания и ранним развитием органной недостаточности необходимо незамедлительно госпитализировать в реанимационное отделение. По результатам клинических исследований профилактическое назначение антибактериальной терапии всем больным с панкреонекрозом не оправдано. Также не была доказана эффективность применения специфической терапии. Важнейшими компонентами лечения больных ТОП были интенсивная инфузионная терапия и раннее начало энтерального питания (ЭП). Обнадёживающие результаты при лечении больных с ПОН, тяжелым сепсисом и септическим шоком были получены при использовании в комплексной терапии экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Ключевые слова:

тяжелый острый панкреатит, интенсивная терапия, экстракорпоральные методы гемокоррекции.

ABSTRACT

Risk factors determining independently the outcome of severe acute pancreatitis are early multiple organ failure and infection of necrosis. Patients who suffer early organ dysfunctions or at risk of developing a severe disease require early intensive care treatment. The use of prophylactic antibiotics to prevent pancreatic infection is not recommended at this time among all patients with necrotizing pancreatitis. There is no proven specific drug therapy for the treatment of acute pancreatitis in large randomized studies. Early vigorous intravenous fluid replacement is of foremost importance and early enteral feeding is based on a high level of evidence, resulting in a reduction of local and systemic infection. In recent years, extracorporeal blood purification therapies represent a promising new approach to the adjuvant treatment of multiple organ dysfunction syndrome, severe sepsis and septic shock.

Keywords:

severe acute pancreatitis, intensive care, extracorporeal blood purification therapy.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗПТ — заместительная почечная терапия
ИЛ — интерлейкин
ИР — интерквартильный размах
МЭГ — метод экстракорпоральной гемокоррекции
ОП — острый панкреатит
ОПП — острое почечное повреждение
ПВВГФ — постоянная вено-венозная гемофильтрация

ПЗПТ — постоянная заместительная почечная терапия
ПОН — полиорганная недостаточность
ПП — парентеральное питание
СЗП — свежемороженая плазма
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
ТОП — тяжелый острый панкреатит
ЭП — энтеральное питание

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные достижения в области диагностики и лечения, тяжелый острый панкреатит (ТОП) остается заболеванием с потенциально неблагоприятным исходом. На международном симпозиуме (Атланта, 1992 [1]) были сформулированы критерии, на основании которых предлагалось стратифицировать больных с острым панкреатитом (ОП) и ТОП. За прошедшие после выхода данной классификации годы был накоплен обширный клинический материал, посвященный оценке эффективности проводимой кон-

сервативной терапии, а также исследованию осложнений, развивающихся у больных с ТОП.

Авторами практических рекомендаций по лечению ОП (P. Banks, M. Freeman, 2006 [2]) при анализе 52 публикаций за 15-летний период после выхода международной классификации в Атланте продемонстрирована зависимость уровня летальности от наличия локальных и системных осложнений. Как видно из таблицы к группе риска развития неблагоприятного исхода при ОП относятся больные с распространен-

ным стерильным и инфицированным панкреонекрозом. Самый высокий процент смертельных исходов отмечен в подгруппе больных с полиорганной недостаточностью (ПОН).

Таблица

Летальность при остром панкреатите по данным публикаций за период с 1992–2005 гг.

Группы больных	Медиана, (%)	ИР, (%)
Общая летальность	5	2–9
Интерстициальный панкреатит	3	1–7
Панкреонекроз	17	8–39
Стерильный некроз	12	2–44
Инфицированный некроз	30	14–62
Без органной недостаточности	0	–
Недостаточность одного органа	3	0–8
Полиорганная недостаточность	47	28–69

Примечание: ИР – интерквартильный размах

На основании уже опубликованных исследований и собственных данных, *A. Carnovale et al.* (2005) [3] продемонстрировали, что около 50% умерших больных погибают в первые 14 сут от начала заболевания. Более подробный анализ структуры смертельных исходов был проведен в Западной Шотландии, и полученные результаты оказались неожиданными [4]. В период 2002–2006 гг. в исследование были включены 1024 пациента (данные реестра скончавшихся с диагнозом ОП), пик летальности приходился на 3-и–4-е сут заболевания, а медиана интервала между началом болезни и смертельным исходом составила 6 сут. Второго пика, обусловленного неблагоприятным исходом на фоне гнойно-септических осложнений, не было выявлено. Авторы исследования предположили, что это связано с особенностью госпитализации в крупные специализированные медицинские учреждения, поскольку часть пациентов переводят в профильные клиники из других больниц уже в стадии развития гнойно-септических осложнений.

Таким образом, одной из первостепенных задач отделений интенсивной терапии становится снижение ранней летальности, а эффективность лечения во многом зависит от своевременного выявления больных с высоким риском развития системных осложнений.

Причина ранней летальности у больных с ТОП – прогрессирующая ПОН [5]. При оценке тяжести органной недостаточности в течение первой недели заболевания у пациентов с прогнозируемым развитием ТОП обнаружено, что в среднем у 50% больных органная дисфункция носит транзиторный характер. На фоне интенсивной терапии к 3-м суткам заболевания состояние таких пациентов стабилизируется, летальность среди них не превышает 1,4%. При сохранении или прогрессировании ПОН в течение первых дней заболевания летальность достигает 55% [6, 7].

Проявления синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) тесно связаны с развитием ПОН [8]. Нарушение микроциркуляции и некроз ткани поджелудочной железы сопровождаются высвобождением в системный (в первую очередь – порталный и мезентериальный) кровотоки, лимфатическую систему (грудной лимфатический проток) трипсиногена, трипсиноген-активирующего пептида, фосфолипазы A_2 и эластазы. Активация иммунной системы приводит

к местному, а в случае прогрессирования процесса, системному высвобождению про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли, ИЛ-1, тромбоцит-активирующий фактор, ИЛ-10), хемокинов и других биологически активных веществ (оксид азота, субстанция P, простагландины и т.д.) [9–11]. Повышенная сосудистая проницаемость, секвестрация жидкости в интерстициальное пространство, брюшную и плевральные полости – причины возникновения тяжелой гиповолемии. Инфильтративные изменения забрюшинной клетчатки, отек брыжейки тонкой и толстой кишки и висцеральных органов приводят к развитию пареза кишечника и повышению внутрибрюшного давления. В результате увеличения внутрибрюшного давления более 20 мм рт.ст. снижается сердечный выброс, происходит компрессия диафрагмы и уменьшение растяжимости легких, нарушается мезентериальный кровоток, ухудшается перфузия печени и почек [12, 13]. Локальный воспалительный процесс (ткань поджелудочной железы, парапанкреатит), неадекватное кровоснабжение слизистой оболочки (ишемия, реперфузия), избыточная колонизация кишечника, дисрегуляция иммунной системы сопровождаются бактериальной транслокацией и эндотоксинемией уже в первые дни заболевания [14, 15].

При развитии в дальнейшем инфекционных осложнений именно они играют в клинической картине ТОП ведущую роль. Тяжелый сепсис, септический шок, арозивные кровотечения – основные причины смертельных исходов в поздние сроки заболевания [16].

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В ранней фазе ТОП лечебная тактика имеет ряд особенностей, обусловленных патогенетическими механизмами развития заболевания. Успех лечения ТОП в стадии гнойно-септических осложнений зависит от адекватной хирургической санации инфицированных очагов панкреатогенной деструкции, а ключевые аспекты интенсивной терапии стандартны (больные сепсисом, тяжелым сепсисом, септическим шоком) и основаны на рекомендациях «*Surviving Sepsis Campaign*» 2008 [17].

ТАКТИКА РАННЕГО НАЧАЛА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В соответствии с рекомендациями британского общества гастроэнтерологов (2005) [18], международных рекомендаций по лечению острого панкреатита (2002) [19] в отделение интенсивной терапии пациентов с риском развития ТОП следует госпитализировать (для выявления тяжелых форм заболевания отводят 48 ч). Клиническое впечатление о тяжести состояния, индекс массы тела более 30 кг/м², гидроторакс, тяжесть состояния по шкале *APACHE-II* более 8 баллов, тяжесть острого панкреатита по шкалам *Ranson* или *Glasgow* не менее 3 баллов (рассчитывается в течение 48 ч от начала заболевания), персистирующая в течение 48 ч органная недостаточность и уровень *C*-реактивного белка более 150 мг/л могут рассматриваться как основание для ранней госпитализации в реанимационное отделение.

По данным экспериментальных исследований, эффективность интенсивной терапии зависит от сроков ее начала (так называемое открытое терапевтическое окно, ограниченное первыми 72 ч от начала заболевания) – периодом формирования некрозов и манифестации системных осложнений [20].

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Инфузионная терапия служит одним из основных компонентов лечения при ОП. В экспериментальных моделях адекватная инфузионная терапия предупреждала прогрессирование заболевания и способствовала снижению летальности [21, 22]. Позднее в ряде клинических исследований было продемонстрировано, что гемоконцентрация, которая может рассматриваться как один из маркеров объема секвестрации жидкости, связана с усугублением органной недостаточности и распространением некроза ткани поджелудочной железы [23, 24].

Для восполнения потерь жидкости предпочтение в настоящее время отдают кристаллоидным растворам. Единой точки зрения на объем, скорость и длительность инфузионной терапии нет [25]. В среднем в первые 48 ч заболевания объем инфузии должен составлять 250–350 мл/ч, но может достигать и 500–1000 мл/ч [26–28]. В то же время необходимо учитывать, что длительная бесконтрольная массивная инфузионная терапия у больных в критических состояниях ассоциирована с неблагоприятным исходом на фоне развития легочной гипергидратации и отека мозга, повышения внутрибрюшного давления [29]. В этой связи для контроля за проводимой инфузионной терапией необходимы регулярное мониторирование показателей центрального венозного давления, среднего артериального давления, гематокрита и темпа диуреза (цель более 100 мл/ч), а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Наиболее точным «инвазивным» показателем, применяемым в основном в научных целях, служит индекс внутригрудного объема крови (метод транспульмональной термодилуции — технология PiCCO) [30].

В литературе встречаются единичные экспериментальные исследования о положительном влиянии декстрана 60 [31] и гипертонического раствора хлорида натрия (7,5%) [32] на гемодинамические показатели и микроциркуляцию у животных с индуцированным панкреонекрозом. Рекомендаций по использованию в клинической практике у больных с ТОП плазмозамещающих растворов в доступной литературе мы не встретили.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Для адекватного обезболивания основными препаратами используют наркотические анальгетики — меперидин (демерол), морфин, гидроморфин, фентанил и другие. Учитывая способность морфина вызывать спазм сфинктера Одди, D.R. Thompson 2001 г. [33] проанализировал публикации, посвященные применению меперидина и морфина при ОП, и не обнаружил каких-либо неблагоприятных эффектов данных препаратов на течение заболевания. При снижении выраженности болевого синдрома наркотические анальгетики отменяют и назначают нестероидные противовоспалительные препараты [34].

M. Stevens et al. [35] (2001) и S. Kahl et al. [36] (2004) отмечают, что трансдермальное применение фентанила и парентеральное введение гидрохлорида прокаина при обезболивании пациентов с ОП были неэффективны.

Заслуживает внимания работа J.-O. Svensson (1975) [37], в которой было продемонстрировано достоверное снижение выраженности болевого синдрома на фоне внутривенной инфузии инсулина и глюкозы (за счет

подавления активности гормоночувствительной липазы), однако до настоящего времени крупных исследований в этой области не проводились.

В 50-х гг. XX столетия появились первые публикации по использованию эпидуральной блокады у больных с ОП [38]. В экспериментальных исследованиях авторы отмечают протективный эффект эпидуральной анестезии (за счет улучшения кровоснабжения), оказываемый на слизистую оболочку кишечника (снижение эндотоксин-индуцированных функциональных и структурных изменений) и, как следствие, увеличение выживаемости животных [39, 40]. Важно отметить, что эпидуральная анестезия не маскирует остро развившиеся хирургические осложнения и, в отличие от наркотических анальгетиков, не вызывает седативного эффекта. По данным A. Bernhardt et al. [41], для эпидурального блока характерна низкая частота развития гипотензии (8%), инфекционных и неврологических осложнений.

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ

Гипергликемия относится к одному из факторов риска развития неблагоприятного исхода у больных с ТОП. Повышение концентрации глюкозы в крови может быть обусловлено увеличением глюконеогенеза, снижением высвобождения инсулина, проводимым парентеральным питанием (ПП), а также сниженной утилизацией глюкозы. Высокий индекс массы тела (m^2/kg), по данным P. Mentula et al. [42], также достоверно коррелирует с ранней гипергликемией у больных с ТОП.

Влияние повышенного содержания глюкозы в крови на иммунологическую реактивность было продемонстрировано в работе M. Turina et al. (2005) [43]. Авторы отмечают, что острая гипергликемия снижает активность нейтрофилов (хемотаксис, образование кислородных радикалов, фагоцитоз), в результате чего возрастает риск развития вторичных гнойных осложнений.

Публикаций, посвященных поддержанию оптимального уровня глюкозы в крови у больных с ТОП, мы не встретили. В то же время мета-анализ исследований, проводимых при жестком контроле гликемии на уровне 4,5–6,0 ммоль/л, у больных с тяжелым сепсисом, по данным A.G. Pittas et al. [44], свидетельствует о высоком риске развития гипогликемии. В этой связи в соответствии с международными рекомендациями «Surviving Sepsis Campaign» (2008) [17], в качестве пороговой величины предложено использовать уровень гипергликемии, равный 8,3 ммоль/л.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В течение последних десятилетий исследовали различные лекарственные препараты, влияющие на панкреатическую секрецию, активированные протеазы и цитокинемию. Проведенный в 1998 г. мета-анализ 6 рандомизированных исследований (группы с применением соматостатина и плацебо) выявил отсутствие положительного эффекта в группе, где использовали соматостатин, у больных с легким течением ОП и снижением общей летальности у больных с ТОП (OR 0,39; 95% CI, 0,18–0,86). При оценке эффективности применения октреотида, по результатам 7 рандомизированных исследований, также не было выявлено снижения летальности при легком панкреатите. В группе больных с ТОП отмечено статистически недостоверное снижение летальности (OR, 0,64; 95% CI, 0,38–1,09) [45].

Многоцентровое рандомизированное исследование (1999), включавшее пациентов с ОП средней тяжести и ТОП, выявило отсутствие достоверного снижения летальности, тяжести органной недостаточности и частоты развития инфекционных осложнений при использовании октреотида [46]. Учитывая результаты данных исследований, в США и Соединенном Королевстве в настоящее время соматостатин и октреотид не рекомендованы для применения в качестве стандартной терапии ОП [47, 48].

Роль активированных протеаз в развитии системных осложнений ОП до конца не ясна. Клинические исследования не выявили улучшения результатов лечения на фоне применения свежемороженой плазмы, апротинина и ϵ -аминокапроновой кислоты в качестве ингибиторов протеаз [49–51]. В ряде стран Западной Европы применяют низкомолекулярную антипротеазу (габексат мезилат), одним из положительных свойств которой является возможность ингибирования фосфолипазы A_2 . Опубликованный в 1995 г. мета-анализ 5 рандомизированных исследований эффективности применения габексата не показал статистически достоверного снижения общей летальности (OR , 0,94; 95% CI , 0,55–1,62), однако авторы отмечают тенденцию к уменьшению общего числа осложнений (OR , 0,7; 95% CI , 0,56–0,88) [52].

Предположение, что применение антагониста тромбоцит-активирующего фактора (лексипафант) в клинической практике позволит улучшить результаты лечения, также не подтвердилось [53, 54].

В опубликованном в 2007 г. исследовании *A.K. Siriwardena et al.* [55] у больных с ТОП авторы не выявили статистически достоверных различий при сравнении тяжести проявлений органной недостаточности и летальности в группе плацебо и группе больных с применением комбинации антиоксидантных препаратов (н-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота, селен).

Положительные результаты были выявлены только на фоне применения ряда препаратов, назначенные с целью профилактики развития ОП, например: использование в клинической практике габексата мезилата — до проведения ретроградной холангиопанкреатикографии (отмечено снижение частоты развития ОП), в экспериментальных моделях — применение ингибиторов интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, тромбоцит-активирующего фактора (снижение тяжести индуцированного ОП) [56, 57]. Неэффективность применения специфической терапии в клинических исследованиях связана с тем, что подавляющее большинство пациентов поступают в лечебные учреждения в период, когда у больных наблюдаются вторичные нарушения, обусловленные прогрессированием воспалительного процесса в поджелудочной железе и манифестацией или развернутой картиной системных осложнений заболевания (нарушения микроциркуляции, гиповолемии, повышенной сосудистой проницаемости, ССВР и ПОН) [58].

Таким образом, на сегодняшний день можно заключить, что применение некоторых лекарственных препаратов с целью предотвращения прогрессирования некроза ткани поджелудочной железы и развития системных осложнений ОП эффективно лишь при их назначении с профилактической целью.

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Инфицирование очагов панкреатогенной деструкции происходит приблизительно у 33% пациентов обычно после 10 суток от начала заболевания [1]. Исследованию эффективности назначения антибактериальной терапии с целью профилактики развития инфекционных осложнений посвящено большое число публикаций, тем не менее, вопрос о сроках начала, длительности и необходимости применения антибиотиков остается нерешенным.

Результаты 6 мета-анализов, опубликованных за период 2006–2008 гг. [59–64], свидетельствуют о высокой степени гетерогенности исследований, оценивающих эффективность применения антибактериальной терапии в ранней фазе ОП (отсутствие единых критериев включения больных в исследование, сравнение различных антибактериальных препаратов). Длительность применения антибиотиков в этих работах также существенно отличается. Важным препятствием для выполнения качественных исследований становится этическая проблема — неназначение тяжелым больным антибактериальной терапии (плацебо группа).

Три мета-анализа [62–64] продемонстрировали, что профилактическое применение антибиотиков у больных с панкреонекрозом и ТОП способствует снижению длительности госпитализации. Мета-анализ *S. Heinrich et al.* [60] свидетельствует о снижении летальности и частоты развития сепсиса на фоне применения имипенема. В то же время в многоцентровом исследовании раннего назначения меропенема авторы не отмечают статистически достоверного снижения летальности при ТОП [65]. В 2010 г. было опубликовано основанное на систематическом обзоре Кокрановской базы данных исследование, в котором также не выявлено достоверного снижения летальности при профилактическом назначении антибиотиков [66]. Тем не менее следует отметить, что по сравнению с контрольной группой на фоне применения антибактериальной терапии летальность снижалась на 6%, а частота развития общих инфекционных осложнений и инфицирования очагов панкреатогенной деструкции были ниже на 14,4% и 4,7% соответственно. Авторы обращают внимание на то, что наилучшие результаты лечения были отмечены при использовании бета-лактамов.

Таким образом, необходимость в назначении всем больным с ТОП антибактериальной терапии с первых дней заболевания в настоящее время не доказана. Важно учитывать, что эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра в течение длительного периода времени ассоциировано с риском формирования резистентных микроорганизмов и возникновения грибковой суперинфекции. По заключению ряда экспертов [67–69], в ранние сроки заболевания антибиотики оправдано назначать пациентам с персистирующими признаками ССВР и недостаточностью 2 и более органов, при высоком риске развития инфицированного панкреонекроза — некроз более 30% ткани поджелудочной железы (по данным компьютерной томографии).

Одним из методов предупреждения инфекционных осложнений, связанных с транслокацией бакте-

риальной флоры и эндотоксинемией, служит деконтаминация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В экспериментальных исследованиях при индуцированном панкреонекрозе в 1951 и 1987 г. [70, 71] было продемонстрировано достоверное снижение летальности у животных на фоне деконтаминации ЖКТ. Единственное контролируемое клиническое исследование (больные с ТОП) проведено *E.J. Luiten et al.* [72] в 1990–1993 гг. В исследование были включены 102 пациента. Селективную деконтаминацию проводили с использованием трех препаратов (колистин, амфотерицин, норфлоксацин), которые больные принимали каждые 6 часов *per os*. Дополнительно всем больным ежедневно применяли очистительные клизмы. Необходимо отметить, что помимо селективной деконтаминации кишечника пациентам 3 раза в сутки парентерально вводили цефотаксим. В результатах исследования авторы отметили статистически достоверное снижение летальности ($p=0,048$) в группе больных, которым применяли селективную деконтаминацию ($n=50$), а также статистически достоверное снижение ($p=0,003$) числа оперативных вмешательств в этой группе. Причины, по которым в дальнейшем (почти два десятилетия) не проводили крупных рандомизированных исследований в данном направлении, не совсем ясны. Возможно, это связано с тем, что у больных с длительным парезом кишечника данная методика неприменима, а при восстановленном пассаже кишечного содержимого активно применяют энтеральное питание (ЭП). Кроме того, остается нерешенным вопрос о влиянии системной антибактериальной терапии, примененной в данном исследовании, на течение заболевания и результаты лечения.

M.G. Besselink et al. в 2008 г. предположили [73], что применение пробиотиков, так же как ЭП, может привести к снижению частоты развития инфекционных осложнений ТОП. В многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование были включены 296 больных с риском развития ТОП. Пациенты были разделены на две группы. В группу плацебо были включены 144 пациента, вторую группу составили больные ($n=152$), которым, начиная с первых 72 ч от начала заболевания в назоинтестинальный зонд дважды в сутки в течение 28 дней вводили комбинацию пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium infantis*). Анализ результатов показал отсутствие снижения риска развития инфекционных осложнений в данной группе. Более того, профилактическое введение пробиотиков было ассоциировано с высокой частотой ишемического повреждения кишечника — 9 случаев в группе с применением пробиотиков (8 больных со смертельным исходом) по сравнению с группой плацебо, в которой таких осложнений не было выявлено ($p=0,004$). Возможная причина ухудшения кровоснабжения кишечника, по мнению авторов, связана с локальным увеличением потребности в кислороде на фоне дополнительной бактериальной (пробиотики) нагрузки и (или) усугублением воспалительной реакции в полости кишки, приводящей к прогрессированию нарушений микроциркуляции. Общая летальность в группе с применением пробиотиков составила 16% (24 больных), в группе плацебо — 6% [9]. Относительный риск неблагоприятного исхода составил 2,53; 95% CI 1,22–5,25.

Авторы данного исследования не рекомендуют назначать пробиотики в ранней фазе ТОП. Изучение

причин развившихся у пациентов осложнений продолжается.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Подход к проведению нутритивной поддержки у больных с ОП за последние годы существенно изменился. В настоящее время предпочтение отдают энтеральному введению нутриентов. Традиционно больным разрешают прием пищи и жидкости после исчезновения болевого синдрома и снижения концентрации амилазы в крови до уровня нормы. Вопросы о необходимости использования, сроках начала, путях введения и составе энтерального питания у пациентов с прогнозируемым легким течением заболевания остаются предметом изучения. Это связано с неоднородностью данной подгруппы больных. В недавнем исследовании [74] было продемонстрировано, что 75% пациентов с ОП после стандартной терапии и голодания выписываются из стационара с клиническим улучшением уже на 4-е сутки госпитализации. В то же время, по результатам других публикаций [75, 76], у 20–25% пациентов начало приема пищи *per os* приводит к возобновлению болевого синдрома. Предупреждение рецидива болевого синдрома при использовании антисекреторной терапии у больных с ТОП предлагается в исследовании *P. Lévy et al.* 2004 [77]. Авторы выявили возможность снижения риска рецидива болевого синдрома до 4,3% при использовании у больных с панкреонекрозом ланреотида (пролонгированная форма соматостатина). В группе без профилактического использования препарата болевой синдром отмечен у 35% пациентов.

Основанием для применения ЭП настолько рано, насколько возможно, послужили исследования роли ЖКТ в развитии местных и системных осложнений ТОП. Избыточная колонизация ЖКТ, нарушение барьерной функции кишечника могут быть причинами развития инфекционных осложнений, а высвобождение эндотоксина может поддерживать продукцию медиаторов воспаления и прогрессирование органной недостаточности [15]. Опубликованный в 2004 г. мета-анализ 6 рандомизированных и контролируемых исследований [78] установил, что по сравнению с группой больных, получавших ПП, на фоне применения ЭП, вводимого в назоинтестинальный зонд (установленный дистальнее связки Трейтца), снижается общее число инфекционных осложнений (OR 0,45; 95% CI 0,26–0,78), потребность в хирургических вмешательствах (OR 0,48; 95% CI 0,23–0,99) и длительность госпитализации ($p=0,006$). Во всех этих работах исследователи обращают внимание на снижение финансовых затрат при использовании ЭП. В систематическом обзоре *M. Petrov et al.* 2009 [79] проанализировано 11 исследований, и обнаружено, что раннее начало ЭП (в течение 48 ч после поступления) более эффективно, чем ПП и отсроченное назначение ЭП.

Применение в составе нутритивной поддержки аргинина, глутамин, ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в небольшом числе публикаций было ассоциировано с улучшением результатов лечения [80]. Исследования в этой области продолжаются.

Для введения нутриентов чаще всего используют назоинтестинальный зонд (ниппельный, а в случае необходимости предварительной декомпрессии верхних отделов ЖКТ — двухпросветный). В то же время

в литературе встречаются единичные работы, свидетельствующие о безопасности ведения ЭП и через назогастральный зонд. Так, в небольшом ($n=50$) рандомизированном исследовании *F.C. Eatock et al.* [81] не было выявлено существенных различий (течение заболевания и летальность) у пациентов с ТОП в сопоставимых группах на фоне проведения ЭП с использованием назогастрального и назоинтестинального зондов. В работе *G.E. Eckert et al.* [82] был проведен сравнительный анализ назогастрального проведения ЭП и применения ПП при ТОП. В группе больных, получавших ЭП, была отмечена возможность лучшего контроля гликемии, однако выявлено и увеличение количества ранних осложнений — гидроторакс, ателектазы, панкреатогенные жидкостные образования. Безопасность назогастрального введения нутриентов при ТОП до настоящего времени остается предметом исследований.

Применение исключительно ПП больным с ТОП было связано с предположением о необходимости создания «покоя» поджелудочной железе, поскольку ПП не вызывает стимуляции панкреатической секреции и, следовательно, потенциально не должно было усугублять течение заболевания. Однако накопленный опыт использования ПП свидетельствует о развитии таких нежелательных осложнений, как гипергликемия, катетер-ассоциированный сепсис, атрофия слизистой ЖКТ, транслокация бактерий и их токсинов [83]. Тем не менее необходимо отметить, что не у всех пациентов с ТОП в течение первой недели заболевания удается восстановить адекватный пассаж кишечного содержимого, в этом случае применение ПП безусловно оправдано.

Методом наиболее точной оценки энергетических потребностей больного служит непрямая калориметрия. Для определения уровня основного обмена также пользуются расчетными формулами, например уравнениями Харриса–Бенедикта, Ли, Клейбера и другими. Однако следует отметить, что, по данным *S. Weissman et al.* [84], между расчетными и полученными результатами измерений метаболического статуса отклонение может составлять 70–140%.

Таким образом, раннее начало ЭП позволяет улучшить результаты лечения больных с ТОП, однако оптимальную нутритивную поддержку и способ ее введения следует подбирать индивидуально в зависимости от текущего состояния и потребностей больного.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Благодаря технологическому прогрессу в последние десятилетия появилась возможность широко использовать в клинической практике различные методики коррекции нарушений, вызванных недостаточностью функции тех или иных органов и систем у больных в критических состояниях. Среди методов экстракорпоральной гемокоррекции (МЭГ) в отделениях интенсивной терапии при тяжелом сепсисе, септическом шоке, ТОП используют такие методы, как плазмообмен, различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) — постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) и гемодиализация, различные варианты проведения высокообъемной гемофильтрации, а также их сочетания: непрерывная плазмофильтрация-адсорбция, непрерывная гемоперфузия-гемодиализ [85].

Имеющиеся литературные данные в основном посвящены использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с ПОН на фоне тяжелого сепсиса и септического шока. Выбор методики зависит от многих факторов: необходимости удаления из кровотока веществ с различной молекулярной массой, восстановления или поддержания водного, электролитного, кислотно-основного балансов организма, гемодинамической стабильности пациента, технического оснащения отделения и других.

ПЛАЗМООБМЕН

Публикации, посвященные применению плазмообмена у больных в критических состояниях, немногочисленны. Первые клинические исследования применения плазмообмена у больных септическим шоком и тяжелым сепсисом свидетельствовали об эффективном удалении медиаторов системной воспалительной реакции [86, 87]. *J.H. Reeves et al.* [88] у больных с сепсисом выявили достоверное снижение α -1-антитрипсина, гаптоглобина, С-реактивного белка, и С3 компонента комплемента в первые 6 ч после проведения плазмофильтрации. В группе больных, которым проводили плазмофильтрацию, авторами также отмечена тенденция к снижению тяжести ПОН. В то же время не было выявлено снижения средних концентраций Ил-6, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, тромбосана B_2 , общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и снижения летальности. Позднее *J.H. Reeves* [89] в обзоре публикаций (клинические случаи), посвященных применению плазмообмена, отмечает, что у 40 больных с тяжелым сепсисом общая выживаемость составила 70%.

В ретроспективном исследовании *B.G. Stegmayr et al.* [90], включавшем 76 больных с прогрессирующим ДВС-синдромом, острой почечной недостаточностью как компонента ПОН, применение плазмообмена было ассоциировано с выживаемостью 82% (в группе исторического контроля выживаемость составляла менее 20%). *R. Busund et al.* [91] в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании при оценке 28-дневной летальности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком в группе, в которой проводили терапевтический плазмообмен, установили абсолютное снижение риска смертельного исхода на 20,5%.

Роль, которую играет данный метод гемокоррекции при лечении различных групп пациентов, и оказываемые им эффекты до настоящего времени не совсем ясны. Так, анализируя накопленный опыт применения плазмообмена у больных с септическим шоком и ПОН, ассоциированной с тромбоцитопенией, *J.A. Carcillo et al.* [92] предположили, что наилучшего эффекта можно добиться при использовании процедуры на фоне ранней стабилизации шокового состояния и, возможно, ориентируясь не на удаление медиаторов воспаления, а на нарушения микроциркуляции (тромботическую микроангиопатию).

Терапевтический плазмообмен также проводят при ОП, развившимся на фоне гипертриглицеридемии [93].

Применение плазмообмена не ограничено использованием стандартных плазмодельфильтров и систем гравитационного разделения компонентов крови. Существуют плазмодельфильтры с различным размером

пор (10, 20 и 30 нм), позволяющие увеличить интенсивность (объем) плазмообмена в несколько раз при объеме восполнения (свежемороженая плазма, альбумин), соответствующем стандартной процедуре. Активно исследуется эффективность применения при тяжелом сепсисе и септическом шоке сочетания нескольких МЭГ — непрерывная плазмофильтрация и адсорбция, плазмообмен в сочетании с ПБВГФ [94, 95].

ПОСТОЯННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Использование постоянной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) в отделениях интенсивной терапии давно вышло за рамки лечения изолированного острого почечного повреждения (ОПП). В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению эффективности использования данной методики по так называемым внепочечным показаниям [96].

Применение ПЗПТ при сепсисе и септическом шоке продемонстрировало возможность модулирования воспалительной реакции благодаря неспецифическому удалению цитокинов и других медиаторов, находящихся в циркуляции [97]. Помимо элиминации уремических токсинов, нормализации кислотно-основного состава крови, коррекции электролитного и жидкостного балансов, было выявлено снижение концентрации компонентов комплемента (C3a, C5a), связанное с адсорбционными свойствами некоторых мембран. При ПБВГФ отмечается элиминация метаболитов арахидоновой кислоты, кининов, фактора активации тромбоцитов, фосфолипазы A₂, миокард-депрессивного фактора. В ряде клинических исследований выявлен органопротективный эффект при развитии острого легочного повреждения, сердечно-сосудистой недостаточности, энцефалопатии [98, 99].

Опубликованной в 2007 г. работе Y. Okita et al. [100] при проведении ПБВГФ в качестве антикоагулянта был использован нафамостата мезилат (ингибитор серин-протеазы), обладающий ингибирующим эффектом на каскады коагуляции, фибринолиза, активацию тромбоцитов и комплемента. Авторы отмечают увеличение клиренса трипсина, однако снижения его концентрации в плазме не было установлено. Потенциально данные свойства препарата могут благоприятно повлиять на течение ранней фазы ТОП.

Широкий спектр заболеваний, на фоне которых развивается ПОН, различная тактика лечения, техническое оснащение клиник и другие факторы лежат в основе проблемы создания единых рекомендаций для проведения ПЗПТ. В настоящее время нет общепринятых специфичных и высокочувствительных биохимических маркеров (критериев эффективности, начала и окончания ПЗПТ), продолжается дискуссия о необходимости раннего начала, выборе оптимальной дозы процедуры (ультрафильтрация, мл/кг·ч) [101].

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСТОЯННОЙ ВЕНО-ВЕНОЗНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ В РАННЕЙ ФАЗЕ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Первые попытки применения ПБВГФ у больных с ОП были предприняты в 80-х гг. прошлого века [102]. Однако несмотря на длительный период использования ПЗПТ в комплексном лечении ТОП, показания для начала и окончания, режимы проведения процедуры до настоящего времени не определены.

Патогенетические механизмы развития ССВР и ПОН у больных с ТОП послужили причиной начала экспериментальных и клинических исследований

эффективности применения гемофильтрации. Так, в экспериментальной работе E.F. Yekebas et al. [103] установлено, что ПБВГФ высокой интенсивности, начатая до развития ПОН, оказывает протективный эффект, снижая выраженность гистологических, микробиологических, иммунологических нарушений и увеличивает период выживаемости при индуцированном панкреонекрозе у свиней.

Клинические исследования, посвященные применению ПБВГФ у пациентов с ОП средней степени тяжести при поступлении — G. Pupelis [104] (APACHE II 8,2±5,6 баллов, SOFA 3,6±2,6 баллов), H.L. Jiang [105] (признаки ПОН были у 11% больных), свидетельствуют о снижении уровня провоспалительных цитокинов в крови, тяжести ПОН и ранней летальности.

Согласно заключению экспертов, в настоящее время область применения ПЗПТ по внепочечным показаниям недостаточно изучена для формулировки показаний к проведению метода [106]. Основной контингент больных, которым проводят метод — пациенты с признаками ПОН, требующие коррекции электролитного, кислотно-основного составов крови, контроля водного баланса, снижения выраженности системной воспалительной реакции [97]. Учитывая высокую частоту развития ОПП как компонента полиорганной недостаточности у больных ТОП, предложенные на международной согласительной конференции в 2004 г. критерии RIFLE, характеризующие тяжесть ОПП, также могут служить основанием для начала ПЗПТ [106].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ФАЗЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Особенностью течения фазы гнойно-септических осложнений ТОП становится невозможность одномоментной адекватной санации инфицированных очагов панкреатогенной деструкции. Применение МЭГ на фоне недренированных очагов инфекции ограничено и потенциально может усугубить состояние больного. Однако при развитии ПОН у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком с целью временной стабилизации состояния может быть использован ряд методик и их сочетания.

Патогенез граммотрицательного сепсиса связан с высвобождением бактериального эндотоксина — фрагмента клеточной стенки граммотрицательных бактерий, представляющего собой липополисахарид. Эндотоксин служит триггером для начала активации макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, каскадов коагуляции и высвобождения медиаторов воспаления, приводящей в конечном итоге к развитию септического шока и ПОН [107]. В исследованиях, посвященных модулированию иммунологического ответа с использованием моноклональных антител, существенного снижения летальности не было обнаружено [108]. В этой связи в последние годы активно изучаются альтернативные методики, в частности, удаление эндотоксина из кровотока с помощью селективной сорбции [109]. На фоне применения данного метода у больных отмечалось повышение среднего артериального давления и снижались дозы применяемых вазопрессорных препаратов, статистически достоверно увеличивался индекс оксигенации (PO₂/FiO₂) и снижался риск смерти. В опубликованном в 2002 г. пилотном исследовании [110] при септическом шоке в сочетании с ПЗПТ применяли плазмоадсорбцию. В качестве неселективного сорбента была использова-

на гидрофобная смола. Авторы отмечают, что после применения данной методики у больных достоверно улучшались показатели гемодинамики, а также наблюдалось восстановление функциональной активности лейкоцитов. Перспективы одновременного использования нескольких методов гемо- и (или) плазмокоррекции с помощью последовательного подключения к одному экстракорпоральному контуру нескольких фильтров активно исследуются зарубежными авторами и в настоящее время.

В заключение, суммируя результаты зарубежных исследований, посвященных интенсивной терапии ТОП, отметим наиболее важные моменты.

Больных с риском развития ТОП необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии. О тяжести течения заболевания свидетельствует динамика признаков ПОН в течение первых дней госпитализации.

Раннее начало комплексного лечения у большинства больных предотвращает развитие системных

осложнений и распространение некроза ткани поджелудочной железы. Основные компоненты интенсивной терапии в первые дни госпитализации включают массивную инфузионную терапию и адекватное обезболивание. Раннее применение ЭП способствует снижению инфекционных осложнений и длительности госпитализации.

Применение специфической терапии эффективно лишь при профилактическом ее назначении.

Использование антибактериальных препаратов всем больным с ОП с целью предупреждения развития инфекционных осложнений не показано.

Отдельные публикации свидетельствуют о возможности снижения тяжести ПОН и летальности у больных ТОП на фоне применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Однако вопрос о выборе метода и показаниях к применению МЭГ остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 10. – P. 2379–2400.
2. Bradley E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128, N 5. – P. 586–590.
3. Carnovale A., Giorgio Rabitti P., Manes G., et al. Mortality in Acute Pancreatitis: Is It an Early or a Late Event? // *JOP.* – 2005. – Vol. 6, N 5. – P. 438–444.
4. Mole D.J., Olabi B., Robinson V., et al. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records // *HPB (Oxford).* – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 166–170.
5. McKay C.J., Evans S., Sinclair M., et al. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995 // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86, N 10. – P. 1502–1505.
6. Buter A., Imrie C.W., Carter C.R., et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89, N 3. – P. 298–302.
7. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, N 9. – P. 1340–1344.
8. Wilson P.G., Manji M., Neoptolemos J.P. Acute pancreatitis as a model of sepsis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – Vol. 41. – Suppl. A. – P. 51–63.
9. Granger J., Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators // *Shock.* – 2005. – Vol. 24. – Suppl. 1. – P. 45–51.
10. Mentula P., Kylänpää M.L., Kempainen E., et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis // *Br J Surg.* – 2005. – Vol. 92, N 1. – P. 68–75.
11. Dugernier T.L., Laterre P.F., Wittebole X., et al. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 148–157.
12. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., et al. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1722–1732.
13. Leppäniemi A., Kempainen E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 349–352.
14. Bonham M.J., Abu-Zidan F.M., Simovic M.O., Windsor J.A. Gastric intramucosal pH predicts death in severe acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1670–1674.
15. Ammori B.J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 26. – P. 122–129.
16. Gloor B., Müller C.A., Worni M., et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88, N 7. – P. 975–979.
17. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guide-lines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 17–60.
18. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – Suppl. 3. – iii1–9.
19. Toulli J., Brooke-Smith M., Bassi C., et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17. – Suppl. S. – P. 15–39.
20. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis // *Am. J. Surg.* – 1998. – Vol. 175, N 1. – P. 76–83.
21. Knol J.A., Inman M.G., Strodel W.E., Eckhauser F.E. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis // *J. Surg. Res.* – 1987. – Vol. 43, N 5. – P. 387–392.
22. Niederau C., Crass R.A., Silver G., et al. Therapeutic regimens in acute experimental hemorrhagic pancreatitis. Effects of hydration, oxygenation, peritoneal lavage, and a potent protease inhibitor // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 95, N 6. – P. 1648–1657.
23. Brown A., Orav J., Banks P.A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 20. – P. 367–372.
24. Brown A., Baillargeon J.D., Hughes M.D., Banks P.A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? // *Pancreatology.* – 2002. – Vol. 2, N 2. – P. 104–107.
25. Gardner T.B., Vege S.S., Pearson R.K., Chari S.T. Fluid resuscitation in acute pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, N 10. – P. 1070–1076.
26. Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W., Banks P.A. Acute pancreatitis: bench to the bedside // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, N 3. – P. 1127–1151.
27. Whitcomb D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 20. – P. 2142–2150.
28. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 12. – P. 2489–2494.
29. Durairaj L., Schmidt G.A. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, N 1. – P. 252–263.
30. Huber W., Ungelter A., Reindl W., et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 8. – P. 2348–2354.
31. Klar E., Herfarth C., Messmer K. Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 211, N 3. – P. 346–353.
32. Mann O., Kaifi J., Bloechle C., et al. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9, N 5. – P. 652–661.
33. Thompson D.R. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, N 4. – P. 1266–1272.
34. Cruciani R.A., Jain S. Pancreatic pain: a mini review // *Pancreatology.* – 2008. – Vol. 8, N 3. – P. 230–235.
35. Stevens M., Esler R., Asher G. Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain // *Appl. Nurs. Res.* – 2002. – Vol. 15. – P. 102–110.
36. Kahl S., Zimmermann S., Pross M., et al. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis // *Digestion.* – 2004. – Vol. 69, N 1. – P. 5–9.

37. Svensson J-O. Role of intravenously infused insulin in treatment of acute pancreatitis. A double-blind study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1975. – Vol. 10. – P. 487–490.
38. Berk J.E., Krumpnerman L.W. The use of fractional epidural block in the management of acute pancreatitis // *Am. J. Med. Sci.* – 1952. – Vol. 224, N 5. – P. 507–513.
39. Kosugi S., Morisaki H., Satoh T., et al. Epidural analgesia prevents endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, N 1. – P. 265–272.
40. Freise H., Lauer S., Anthonen S., et al. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105, N 2. – P. 354–359.
41. Bernhardt A., Kortgen A., Niesel H.Ch., Goertz A. Anwendung der Epiduralanästhesie bei Patienten mit akuter Pankreatitis – Prospektive Untersuchung an 121 Patienten // *Anaesthesiol. Reanim.* – 2002. – Bd. 27. – Hr. 1. – S. 16–22.
42. Mentula P., Kylänpää M.L., Kempainen E., Puolakkainen P. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36, N 1. – P. 21–25.
43. Turina M., Fry D.E., Polk H.C.Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 7. – P. 1624–1633.
44. Pittas A.G., Siegel R.D., Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, N 18. – P. 2005–2011.
45. Andriulli A., Leandro G., Clemente R., et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12, N 3. – P. 237–245.
46. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P., et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 97–104.
47. American Gastroenterological Association (AGA). Institute on “Management of Acute Pancreatitis”. Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, N 5. – P. 2019–2021.
48. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland // *Gut.* – 2005. – Suppl. 3. – iii1–9.
49. Leese T., Holliday M., Watkins M., et al. A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1991. – Vol. 73, N 4. – P. 207–214.
50. Medical Research Council Multicentre Trial. Morbidity of acute pancreatitis: the effect of aprotinin and glucagon // *Gut.* – 1980. – Vol. 21, N 4. – P. 334–339.
51. Kontinen Y.P. Epsilon-aminocaproic acid in treatment of acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1971. – Vol. 6, N 8. – P. 715–718.
52. Messori A., Rampazzo R., Scroccaro G., et al. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 734–738.
53. Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W., et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis // *Gut.* – 2001. – Vol. 48, N 1. – P. 62–69.
54. Spitzer A.L., Barcia A.M., Schell M.T., et al. Applying Ockham’s razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, N 3. – P. 380–388.
55. Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis // *Gut.* – 2007. – Vol. 56, N 10. – P. 1439–1444.
56. Klar E., Werner J. Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71, N 3. – P. 253–264.
57. Cavallini G., Tittobello A., Frulloni L., et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, N 13. – P. 919–923.
58. Denham W., Yang J., Fink G., et al. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor during pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 113, N 5. – P. 1741–1746.
59. Mazaki T., Ishii Y., Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 674–684.
60. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 154–168.
61. de Vries A.C., Besselink M.G., Buskens E., et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome // *Pancreatol.ogy.* – 2007. – Vol. 7, N 5–6. – P. 531–538.
62. Bai Y., Gao J., Zou D.W., Li Z.S. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 104–110.
63. Hart P.A., Bechtold M.L., Marshall J.B., et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis // *South. Med. J.* – 2008. – Vol. 101. – P. 1126–1131.
64. Xu T., Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 1249–1258.
65. Dellinger R.P., Tellado J.M., Soto N.E., et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: Randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245, N 5. – P. 674–683.
66. Villatoro E., Bassi C., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – N 5. – CD002941.
67. Lankisch P.G., Lerch M.M. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now? // *Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 24. – P. 148–159.
68. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. New advances in acute pancreatitis // *Curr. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 494–501.
69. Isenmann R., Runzi M., Kron M., et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 997–1004.
70. Persky L., Schweinburg F.B., Jacob S., Fine J. Aureomycin in experimental acute pancreatitis of dogs // *Surgery.* – 1951. – Vol. 30, N 4. – P. 652–656.
71. Lange J.F., van Gool J., Tytgat G.N. The protective effect of a reduction in intestinal flora on mortality of acute haemorrhagic pancreatitis in the rat // *Hepatogastroenterology.* – 1987. – Vol. 34, N 1. – P. 28–30.
72. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 222, N 1. – P. 57–65.
73. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, N 9613. – P. 651–659.
74. Abou-Assi S., Craig K., O’Keefe S.J. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 9. – P. 2255–2262.
75. Lévy P., Heresbach D., Pariente E.A., et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients // *Gut.* – 1997. – Vol. 40, N 2. – P. 262–266.
76. Chebli J.M., Gaburri P.D., De Souza A.F., et al. Oral refeeding in patients with mild acute pancreatitis: prevalence and risk factors of relapsing abdominal pain // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20, N 9. – P. 1385–1389.
77. Lévy P., Hastier P., Arotçarena R., et al. Efficacy of lanreotide 30 mg on prevention of pain relapse after oral refeeding in patients with necrotizing acute pancreatitis. A phase II prospective multicentre study // *Pancreatol.ogy.* – 2004. – Vol. 4, N 3–4. – P. 229–232.
78. Marik P.E., Zaloga G.P. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, N 7453. – P. 1407.
79. Petrov M.S., Pylypchuk R.D., Uchugina A.F. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101, N 6. – P. 787–793.
80. Marik P.E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 131–138.
81. Eatock F.C., Chong P., Menezes N., et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 2. – P. 432–439.
82. Eckerwall G.E., Axelsson J.B., Andersson R.G. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244, N 6. – P. 959–965.
83. Hartl W.H., Jauch K.W., Parhofer K., Rittler P. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine // *Ger. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 7. – Doc 17.
84. Weissman C., Kemper M., Askanazi J., et al. Resting metabolic rate of the critically ill patient: measured versus predicted // *Anesthesiology.* – 1986. – Vol. 64, N 6. – P. 673–679.
85. Ронко К., Риччи З. Место экстракорпоральных методик в комплексной интенсивной терапии критических состояний // *Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского.* – М.: НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. – С. 19–28.
86. Gardlund B., Sjolin J., Nilsson A., et al. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 172. – P. 296–301.

87. Stegmayr B. Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1999. – Vol. 37. – P. 327–332.
88. Reeves J.H., Butt W.W., Shann F., et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 2096–2104.
89. Reeves J.H. A review of plasma exchange in sepsis // *Blood Purif.* – 2002. – Vol. 20, N 3. – P. 282–288.
90. Stegmayr B.G., Banga R., Berggren L., et al. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N 6. – P. 1730–1736.
91. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 1434–1439.
92. Carcillo J.A., Kellum J.A. Is there a role for plasmapheresis/plasma exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know – but perhaps we are closer // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28, N 10. – P. 1373–1375.
93. Szczepiorkowski Z.M., Bandarenko N., Kim H.C., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis // *J. Clin. Apher.* – 2007. – Vol. 22, N 3. – P. 106–175.
94. Ronco C., Brendolan A., d'Intini V., et al. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience // *Blood Purif.* – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 409–416.
95. Schmidt J., Mann S., Mohr V.D., et al. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26, N 5. – P. 532–537.
96. Gibney N., Hoste E., Burdmann E.A., et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. 876–880.
97. Kellum J.A., Bellomo R., Mehta R., Ronco C. Blood purification in non-renal critical illness // *Blood Purif.* – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 6–13.
98. Kellum J.A., Mehta R.L., Angus D.C., et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, N 5. – P. 1855–1865.
99. Gomez A., Wang R., Unruh H., et al. Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 73, N 4. – P. 671–685.
100. Okita Y., Okahisa T., Sogabe M., et al. Low-volume continuous hemodiafiltration with nafamostat mesilate increases trypsin clearance without decreasing plasma trypsin concentration in severe acute pancreatitis // *ASAIO J.* – 2007. – Vol. 53, N 2. – P. 207–212.
101. Ricci Z., Ronco C. Year in review 2008: Critical Care – nephrology // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N 5. – P. 227.
102. Blinzler L., Hausser J., Bödeker H., et al. Conservative treatment of severe necrotizing pancreatitis using early continuous venovenous hemofiltration // *Contrib. Nephrol.* – 1991. – Vol. 93. – P. 234–236.
103. Yekebas E.F., Strate T., Zolmajd S., et al. Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, N 5. – P. 1806–1818.
104. Pupelis G., Zeiza K., Plaudis H., Suhova A. Conservative approach in the management of severe acute pancreatitis: eight-year experience in a single institution // *HPB (Oxford).* – 2008. – Vol. 10, N 5. – P. 347–355.
105. Jiang H.L., Xue W.J., Li D.Q., et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 31. – P. 4815–4821.
106. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 204–212.
107. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190, N 3. – P. 527–534.
108. Macias W.L., Nelson D.R., Williams M., et al. Lack of evidence for qualitative treatment by disease severity interactions in clinical studies of severe sepsis // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, N 6. – P. 607–622.
109. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, N 2. – P. 47.
110. Ronco C., Brendolan A., Lonnemann G., et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, N 6. – P. 1250–1255.

Поступила 17.04.2012

Контактная информация:
Ильинский Максим Евгеньевич,
 научный сотрудник отделения
 лечения острых эндотоксикозов
 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы,
 e-mail: tribusverbis@gmail.com