

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ. ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Ибадов Р.А.¹, Абдуллажанов Б.Р.², Ибрагимов С.Х.¹,
Нишанов М.Ф.*²

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.29.23.006

¹ Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова,
Ташкент, Республика Узбекистан

² Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,
Республика Узбекистан

Резюме. Рассмотрен опыт лечения 87 пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Протокол лечебно-диагностической тактики включал активное консервативное ведение пациентов с ежедневной общей оценкой клинической картины по шкалам Marshal, APACHE II и Ranson, динамики изменения лабораторных показателей, в сочетании с анализом данных инструментальных методов исследований (УЗИ, КТ и МРТ), применение отсроченных оперативных вмешательств.

Применение разработанного протокола привело к снижению общей и послеоперационной летальности, числа системных осложнений и значительному повышению выживаемости при тяжелом остром панкреатите.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, панкреонекроз, лечебно-диагностический протокол.

Актуальность проблемы. К настоящему времени ОП приобретает повсеместное распространение с неуклонным ростом заболеваемости, особенно в развитых странах мира, что выводит данную проблему в разряд остроактуальных. К примеру, по данным европейских гастроэнтерологов ОП является частой причиной неотложной госпитализации, с частотой встречаемости приблизительно 40 случаев на 100000 населения в год и за последние 45 лет наблюдается незначительное снижение смертности [1–6]. В старшей возрастной группе показатели летальности остаются высокими, особенно при деструктивных формах ТОП (40–70%) [7].

Развитие тяжелых форм ОП определяется двумя факторами, которые отражают серьезность болезни: органная недостаточность и панкреонекроз. Около половины случаев летальных исходов у больных с ТОП происходит в течение первых двух недель и в основном объясняется синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), характеризующимся системным воспалительным ответом (ССВО), высокой частотой развития местных гнойно-некротических и системных панкреатогенных осложнений с переменной степенью дисфункции органов [2; 4; 5; 6; 8; 10].

По мнению многих авторов сложность ведения пациентов с ТОП заключается в ограниченном понимании

SEVERE ACUTE PANCREATITIS. CHOICE OF TREATMENT TACTICS

Ibadov R.A.¹, Abdullajanov B.R.², Ibragimov S.Kh.¹, Nishanov M.F.*²

¹ Republican Specialized Scientific and Practice Medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan

Abstract. The experience of treatment of 87 patients with severe acute pancreatitis is considered. The protocol of therapeutic and diagnostic tactics included active conservative management of patients with a daily overall assessment of the clinical picture according to the Marshal, APACHE II and Ranson scales, the dynamics of laboratory changes, combined with the analysis of instrumental research data (US, CT and MRI), the use of delayed surgical interventions.

The use of the developed protocol led to a decrease in overall and postoperative mortality, the number of systemic complications and a significant increase in survival in severe acute pancreatitis.

Keywords: severe acute pancreatitis, pancreatonecrosis, treatment and diagnostic protocol.

патогенеза, неопределенностей в прогнозировании тех или иных осложнений и исхода заболевания, и выборе эффективных методов лечения [5; 11; 12]. Решение данной проблемы предполагает существенное снижение летальности и частоты тяжелых, в первую очередь, инфекционно-септических и дыхательных осложнений этого заболевания, уменьшение продолжительности и стоимости лечения, повышение качества дальнейшей жизни пациентов. Результаты комплекса мероприятий зависят от времени начала лечения, адекватности его объема, наличия соответствующих технологий жизнеобеспечения, четкого определения показаний и противопоказаний, взаимодействия специалистов [5; 6; 9; 10; 12–15].

С целью разработки оптимального алгоритма комплексного лечения ТОП, позволяющего снизить летальность и частоту осложнений, была предпринята попытка создания такого протокола в условиях ОРИТ РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова. Он включает в себя алгоритм коллегиально слаженных действий врача-реаниматолога и хирурга при поступлении пациента в стационар, определяет основные элементы консервативной и хирургической тактики лечения. В дальнейшем, применение данного протокола позволило достигнуть удовлетворительных результатов у 81,2% больных ТОП.

* e-mail: muradmed@inbox.ru

Материал и методы

Согласно протоколу, проведено лечение 87 пациентов с ТОП за период с 2008 по 2018 гг. Мужчин было 52 (59,8%), женщин — 35 (40,2%), средний возраст составлял 55,5 (38,0–73,0) лет. Острый деструктивный панкреатит диагностирован у 63 пациентов (72,4%), осложненные формы тяжелого деструктивного ОП — у 24 (14,6%). В работе использовали критерии диагностики и определение тяжести ОП, основанные на пунктах международной классификации Атланта-92 второго и третьего пересмотра (2012).

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ результатов интенсивной терапии пациентов с ТОП, пролечившихся в ОРИТ РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова за период 1998–2018 гг. определялся эффект действия проводимых мероприятий, поскольку за анализируемый период вносились изменения в стандарты (как общепринятые, так и локальные) ведения пациентов с ТОП.

Основным видом лечения ТОП мы считаем интенсивную консервативную терапию, включающую нижеследующие пункты:

- инфузионная терапия в объеме не менее 40 мл/кг массы тела при соотношении коллоидных и кристаллоидных растворов 1:4;
- мультимодальное обезболивание: эпидуральная анальгезия (постоянная инфузия 0,2% раствора лидокаина со скоростью 6–12 мл/час.); нестероидные противовоспалительные средства (декскетопрофен 50 мг 3 раза в сутки); опиоидные анальгетики (промедол 1–2% до 20 мг/сут.);
- антисекреторная терапия: подавление секреции ПЖЖ (препарат выбора соматостатин 100 мкг 3 раза в сутки подкожно); подавление секреции желудка (рабепразол до 40 мг/сут. в/в); цитостатические препараты резерва, угнетающие синтез белка и, в частности, внутриклеточное образование ферментов 5-фторурацил до 500 тыс. ЕД в сутки в зависимости от тяжести ОП;
- рациональная антибактериальная профилактика и терапия ТОП: применение препаратов, которые создают максимальные концентрации в панкреатических тканях, превышающие минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекции при панкреонекрозе (пиперациллин и мезлоциллин; цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим); фторхинолоны (офлоксацин и пefлоксацин), имипенем и метронидазол);
- детоксикация экстракорпоральными методами при отсутствии эндотоксического шока: низкопоточная ультрадиализация (при сохраняющейся олигурии менее 500 мл/сут., гиперкалиемии более 6,5 мэкв/л, скорости клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин. и увеличении уровня креатинина);
- респираторная поддержка при развитии панкреатит-ассоциированного острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Показание к интубации — респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ниже 200. Используется

принцип «безопасной ИВЛ»: пиковое давление менее 35 см вод. ст., FiO_2 не более 60%, дыхательный объем менее 6–8 мл/кг. Критерием адекватности служат следующие показатели: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 300, уменьшение инфильтрации на рентгенограмме грудной клетки, увеличивающаяся в динамике статическая податливость (Cst);

- нутритивная поддержка обеспечивается парентеральным введением жировых эмульсий, аминокислот в первые 24 час. заболевания с переходом на интраюнальное введение сбалансированных энтеральных смесей на 5–7-е сутки благоприятного течения заболевания, стараясь обеспечить получение 25–30 ккал/кг в сутки.

Показаниями к хирургическим вмешательствам являются: отсутствие эффекта от консервативной интенсивной терапии, прогрессирование перитонеальных явлений, секвестрации железы, развитие гнойных осложнений панкреатита (нагноение панкреонекроза, гнойный паранекротит, абсцесс сальниковой сумки) обычно на 7–15 сутки; возникновение аррозивных кровотечений.

Лапароскопия проводится в качестве первого этапа хирургического лечения при неубедительном диагнозе панкреатита, уточнении формы заболевания, с целью удаления перитонеального экссудата, дренирования брюшной полости. При сочетании ОП с деструктивным холециститом (прогрессирующая билиарная гипертензия с гипербилирубинемией более 100 мкмоль/л) показана холецистэктомия с дренированием холедоха.

Основными задачами отсроченных открытых операций являются мобилизация всех очагов некротической деструкции в забрюшинном пространстве, полноценная некрэктомия или секвестрэктомия, ограничение всех некротических зон от свободной брюшной полости, обеспечение адекватного дренирования экссудата с планированием последующего вмешательства в определенные сроки.

Результаты

По результатам исследования была получена характеристика эпидемического процесса в статике и динамике. Были выявлены причины и ведущие тенденции заболеваемости и смертности, которые определяли ситуацию в недавнем прошлом и позволяют экстраполировать полученные данные на последующий период.

Основными этиологическими формами ТОП у исследуемой группы пациентов явились: билиарный в 50,6% ($n = 44$), алкогольный (включая алиментарно-токсический) — 32,2% ($n = 28$) наблюдений, реже встречался травматический панкреатит (включая случаи после эндоскопических вмешательств) — 17,2% ($n = 15$) наблюдений.

Среди гнойно-септических осложнений у оперированных пациентов с деструктивным ТОП в 59,2% случаев наблюдались инфицированные постнекротические кисты ПЖЖ, а также флегмона забрюшинной клетчатки, гной-

ный перитонит в 38,6% и 34,6% случаев, соответственно. Реже встречались: абсцессы сальниковой сумки — 27,4% случаев и панкреатогенные абсцессы — 11,5%, соответственно. При этом более 50% пациентов с ТОП имели 2 и более гнойно-септических осложнений.

Наиболее неблагоприятными для прогноза системными осложнениями ТОП явились: ОРДС, ПОН, сепсис. При этом 100% летальность наблюдалась у послеоперационных больных инфицированными формами панкреонекроза с нарастанием показателей АРАСНЕ II выше 20 баллов, Ranson — выше 6.

У 7 пациентов в комплексе лечебных мероприятий были применены экстракорпоральные методы детоксикации. На фоне проводимой комплексной консервативной терапии снижалась выраженность синдрома интоксикации по данным клинической картины и лабораторных методов исследования.

У 33 (38%) пациентов проведены различные виды хирургических вмешательств. У 12 пациентов выполнено дренирование сальниковой сумки под УЗ-контролем, у 10 — лапароскопия, лапаротомия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, у одного — холедохолитотомия, холецистэктомия, дренирование холедоха по Керу. У 10 пациентов (из них у четырех — после выполнения малоинвазивных лечебных операций), несмотря на проводимую терапию, развились признаки септической секвестрации, потребовавшие выполнения лапаротомии, некрэктомии, секвестр- и панкреатэктомии, дренирования брюшной полости и забрюшинного пространства. Повторные оперативные вмешательства проведены 14 пациентам, из них возм. больным — повторные некро- и секвестрэктомии, шести — лапаротомия, санация брюшной полости, некро- и секвестрэктомия после малоинвазивных оперативных вмешательств.

Дифференцирование стерильного и инфицированного панкреонекроза проводилось посредством бактериологического исследования экссудата.

При обнаружении панкреатогенного деструктивного перитонита на первом этапе методом хирургического лечения у 6 пациентов была выбрана лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, которое в сочетании с комплексной интенсивной терапией привело к abortивному течению перитонита в 83,3% случаев, купированию панкреонекроза — у 59,4%. Однако в 40,6% случаев после лапароскопии наблюдалась трансформация стерильного панкреонекроза в инфицированный. У 16 пациентов в послеоперационном периоде несмотря на проводимые лечебные мероприятия, наступила смерть, причиной которой явилась прогрессирующая ПОН на фоне гнойно-септических осложнений ТОП. Летальность среди оперированных больных составила 48,5%.

Таким образом, интенсивная консервативная терапия без применения хирургических методов привела к выздоровлению 54 (62%) пациентов, из них у 69,2% изначально была диагностирована стерильная форма ОП.

Общая летальность в исследуемой группе составила 18,4%. Удовлетворительные результаты достигнуты у 71 пациента (81,6%) с ОП. При анализе основных причин летальных исходов у умерших с деструктивным панкреатитом за период с 1998 по 2017 гг. установлено, что нарастающая печеночная недостаточность выявлена у 28,8% пациентов, дыхательная (ОРДС), почечная и сердечно-сосудистая недостаточность в 42,5%, 40,5% и 33,2% случаев, соответственно. Гораздо реже встречались: ДВС-синдром, который установлен в 14,2%, метаболический синдром и сепсис — в 12,8% случаев, септический (инфекционно-токсический) шок — в 9,5%, профузные аррозивные кровотечения — 8,3%, профузные гастродуоденальные кровотечения — в 3,5% случаев, соответственно. 56 (83,6%) пациентов имели более двух смертельных осложнений.

Обсуждение

Таким образом, обобщая клинический и ретроспективный материал, можно сделать вывод, что одним из основных критериев, характеризующих различные формы ТОП на ранних стадиях его развития, является степень и масштаб первоначального поражения ткани ПЖЖ. Именно это определяет закономерность развития патологического процесса, позволяет прогнозировать исход, предугадать характер и сроки развития осложнений, применить стандартизированные лечебные программы с момента верификации диагноза.

В течение прошедших более чем 20 лет некоторые важные моменты классификации Atlanta-92 [16] пересматривались международными группами ведущих панкреатологов мира сообразно углублению знаний о патофизиологии, морфологии, течения ОП, а также с учетом появления новых диагностических возможностей. В 2007 г. по инициативе M.G. Sarr (США) в очередной раз создана международная рабочая группа по 3-му пересмотру классификации ОП Атланта-1992. В течение 5 лет экспертами изучался международный опыт диагностики и лечения ОП в крупномасштабных исследованиях, и в 2013 г. был опубликован и рекомендован к применению текст третьего пересмотра классификации ОП [17].

Консервативное лечение ОП по-прежнему в основном симптоматическое, и в настоящее время нет конкретных лекарственных средств, которые воздействуют на причину заболевания. Выделяют два основных направления базисной терапии пациентов с ТОП. Целью первой является предупреждение конкретных осложнений, которые могут возникнуть у данного пациента, проведение поддерживающей терапии. Вторая цель — ограничить тяжесть воспаления и некроза ПЖЖ, препятствуя патогенезу ССВО [18–20].

ТОП характеризуется значительным истощением организма, и как правило протекает с явлениями острой паралитической кишечной непроходимости. В связи с этим, организация лечебного питания является важным компонентом интенсивной терапии ОП. У пациентов с

ТОП поддержание ПЖЖ в состоянии покоя является обязательным, поэтому нутритивную поддержку необходимо начинать с парентерального доступа [21]. При этом минимально вводимый объем должен обеспечить положительный азотистый баланс уже в первые 72 часа от начала заболевания [22].

Раннее энтеральное питание показано после компенсации гемодинамических расстройств. Если объем энтерального питания, переносимый пациентом, недостаточен для достижения адекватной калорийности, необходимо ввести комбинированное парентеральное и энтеральное питание.

Целью антибиотикопрофилактики ТОП является предотвращение суперинфекции в некротических тканях. Тактика применения антибиотиков при остром панкреатите должна предусматривать их раннее адекватное назначение, при этом следует учитывать локальные данные о госпитальной флоре. Поздняя дисфункция органа, которая чаще всего происходит между второй и третьей неделей развития ТОП, скорее всего, является следствием вторичной инфекции и перипанкреатического некроза вследствие бактериальной транслокации из ЖКТ в некротические ткани ПЖЖ [4].

Существует большое количество опубликованных исследований с сомнительными конструкциями и противоречивыми результатами, что можно объяснить включением гетерогенных пациентов, различных режимов антибиотиков и различных целей исследований [19]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности применения профилактических антибиотиков в снижении септических осложнений и смертности пациентов с некротизирующим панкреатитом [23]. Американская ассоциация гастроэнтерологов рекомендует начинать антибиотикопрофилактику в случаях расширенного некроза, включающего более 30% ПЖЖ, основанном на КТ. При это следует назначать не более чем на 14 суток, поскольку длительная терапия антибиотиками увеличивает распространенность грибковых инфекций. Роль профилактических противогрибковых средств не была полностью определена [19; 24].

Панкреатит-ассоциированный ОРДС, как одно из распространенных и ранних грозных осложнений ТОП является причиной 60% всех случаев смерти в течение первой недели заболевания [25]. Применение современных технологий респираторной поддержки с возможностью подбора оптимальных режимов вентиляции на каждом этапе интенсивной терапии ТОП позволяет снизить количество инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, связанных с проведением ИВЛ.

Как правило, стерильный панкреонекроз можно вести консервативно, и при этом в большинстве случаев регистрируется низкая смертность (12%) [5; 11]. Однако инфицированные формы панкреонекроза наблюдаются у 25–70% пациентов с ТОП. Более 80% случаев смерти при это связаны именно с развитием инфицированного

панкреонекроза и септических осложнений [18–20]. На сегодняшний день при инфицированных формах панкреонекроза показания к хирургическому лечению не вызывают сомнений. Общепринято, что с целью предупреждения сепсиса инфицированную нежизнеспособную ткань следует удалить [2; 4; 12].

В отечественной и зарубежной литературе до сих пор продолжается дискуссия по поводу целесообразности оперативного лечения ТОП в зависимости от фазы течения, сроках выполнения и вида операции, как традиционными, так и малотравматичными способами [4; 13; 18; 26; 28].

Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что эффективность отсроченной-некрэктомии выше ранней [27]. Также доказано, что релапаротомия увеличивает долю местных внутрибрюшных и системных органных поражений и оказывает отрицательный гемодинамический и системный воспалительный ответ, вызывая прогрессирование ПОН, неконтролируемые геморрагические осложнения и сепсис. Поэтому на современном этапе хирургические вмешательства при данной патологии следует рассматривать как вынужденные [5; 6; 9; 29].

Заключение

Комплексный лечебно-диагностический протокол с полноценным применением интенсивной терапии в ранние фазы заболевания имеет большое значение в снижении вероятности инфицирования стерильного панкреонекроза и возникновения гнойных осложнений.

Активно-выжидательная тактика с поэтапным применением хирургических методов лечения ТОП позволяет добиться стабилизации состояния пациентов, снижения эндогенной интоксикации, прерывания осложнений панкреонекроза, уменьшения риска и объема отсроченной открытой операции с увеличением выживаемости до 81,6% и соответствующим снижением смертности до 18,4%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tonsi AF, Bacchion M., Crippa S, et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(24): 2945–2959.
2. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007; (13): 5043–51.
3. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014; (101): 65–79.
4. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 2005; 54: 426–36.
5. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. — М, 2007. — С. 283–295. [Nesterenko YUA., Laptev VV., Mihajlusov SV. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita. M; 2007. P. 283–295. (In Russ).]
6. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) // *Анналы хирургической гепатоло-*

- гии. — 2006. — 1. — С.60–66. [Bagnenko SF., Tolstoj AD., Krasnorogov VB. et al. Ostryj pankreatit (Protokoly diagnostiki i lecheniya). Annaly hirurgeskoj gepatologii. 2006; 1: 60–66. (In Russ).]
7. Ризаев К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. — Ташкент; 2017, с. 43. [Rizaev K.S. Optimizaciya diagnostiki i lecheniya ostrogo destruktivnogo pankreatita. [Avtoreferat dissertatsii] Tashkent; 2017, p. 43. (In Russ).]
 8. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза // Хирургия. — 2003. — №3. — С. 50–54. [Gal'perin El., Dyuzheva TG., Dokuchaev KV et al. Diagnostika i hirurgeskoe lechenie pankreonekroza. Hirurgiya. 2003; (3): 50–54. (In Russ).]
 9. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, Bulger E, Sinanan M, Langdale L, Kolokythas O, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. Arch Surg. 2010; (145): 817–825.
 10. Bruenner T, Langgartner J, Lang S, Wrede CE, Klebl F, Zierhut S, Siebig S, Mandraka F, Rockmann F, Salzberger B, et al. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? World J Gastroenterol. 2008; (14): 725–730.
 11. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006; (101): 2379–2400.
 12. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg. 2000; (232): 619–626.
 13. Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. World J Gastroenterol. 2011; (17): 366–371.
 14. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. Arch Surg. 2007; (142): 1194–1201.
 15. Zerem E, Imamovic G, Omerović S, Imsirović B. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? SurgEndosc. 2009; (23): 2770–2777.
 16. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993; (128): 586–590.
 17. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; (62): 102–111.
 18. Wada K, Takada T, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Yokoe M, Kiriyaama S, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, et al. Treatment strategy for acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;(17): 79–86.
 19. Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J GastrointestPathophysiol. 2012; (3): 60–70.
 20. Hirota M, Takada T, Kitamura N, Ito T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Kataoka K, Takeda K, Sekimoto M, et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010; (17): 45–52.
 21. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006; (13): 42–47.
 22. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. ClinNutr. 2006; (25): 275–284.
 23. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg. 1998; (2): 496–503.
 24. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U, Wig JD, Singh K. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. J GastroenterolHepatol. 2009; (24): 743–747.
 25. Shields CJ, Winter DC and Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy. CurrOpinCritCare. 2002; (8): 158–163.
 26. Connor S, Raraty MG, Neoptolemos JP, Layer P, Rünzi M, Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL, Dimagno E. Does infected pancreatic necrosis require immediate or emergency debridement? Pancreas. 2006; (33): 128–134.
 27. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg. 1997; (173): 71–75.
 28. Nieuwenhuijs VB, Besselink MG, van Minnen LP, Gooszen HG. Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review. Scand J Gastroenterol. Suppl. 2003; (239):111–116.
 29. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas. 2012; (41): 1176–1194.