

Антибактериальная профилактика инфицированного панкреонекроза с позиций доказательной медицины

Гомельская областная клиническая больница,
Гомельский государственный медицинский университет

В последние годы мировая статистика отмечает неуклонный рост заболевания острым панкреатитом (от 200 до 800 пациентов на 1 млн населения в год) [28]. С середины 80-х годов острый панкреатит занимает 3-е место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая острому аппендициту и острому холециститу [3, 5, 8].

Деструктивные формы острого панкреатита, наблюдающиеся у 15–20% пациентов, обуславливают развитие «ранних токсических» и «поздних септических» осложнений даже при использовании мощного современного арсенала фармакологических средств [11]. На этом фоне крайне высокой остается летальность (от 15 до 40% при «стерильных» формах и до 80% при гнойных осложнениях), что отмечается как отечественными, так и зарубежными хирургами [3, 7, 12, 28].

Для улучшения результатов лечения панкреонекроза первоочередное значение приобретает своевременная адекватная профилактика развития гнойно-септических осложнений [18, 30, 31]. С позиций доказательной медицины основным направлением профилактики инфекционных осложнений при панкреонекрозе является использование антибактериальных препаратов (категория доказательности А) [39, 51]. Несмотря на достаточно большое количество рандомизированных исследований на эту тему, некоторые вопросы ранней профилактики панкреатической инфекции при тяжелом остром панкреатите до сих пор остаются нерешенными [13, 33, 41, 42].

Внутривенное введение антибиотиков с целью профилактики инфицирования поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки основано на создании в панкреатической ткани высокой бактерицидной концентрации препарата. Тем самым создается адекватный лечебный барьер микрофлоре, мигрирующей из просвета кишечника [32, 33, 50]. В 70-е годы XX в. R.M. Craig et al. [23], W. T. Finch et al. [27] исследовали эффективность ампициллина у больных с диагнозом острый панкреатит. На основании результатов авторы пришли к выводу о нецелесообразности профилактического приема антибактериальных препаратов больными с тяжелым острым панкреатитом.

В 90-е годы XX в. исследователи вновь вернулись к изучению эффективности профилактического введения антибактериальных препаратов больным с панкреонекрозом. Так, P. Pederzoli et al. было установлено, что введение имипенема (0,5 г через каждые 8 ч в течение 2 нед.) достоверно снижает частоту

возникновения панкреатогенного сепсиса при панкреонекрозе с 30,3 до 12,2%, а частота экстрапанкреатических инфекционных осложнений уменьшается с 48,5 до 14,6% [43]. При этом число выполненных хирургических вмешательств, частота органной недостаточности и летальность у таких больных достоверно не снизились [25, 48]. V.K. Sharma и C.W. Howden провели метаанализ 8 рандомизированных исследований, посвященных антибиотикопрофилактике (АП) инфекционных осложнений панкреонекроза. Проанализировались только те работы, в которых для лечения больных с панкреонекрозом использовались антибиотики с максимальным ингибирующим (бактерицидным) воздействием на микрофлору в ткани поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что профилактика антибактериальными препаратами существенно снижает риск развития сепсиса до 21,1% и летальность до 12,3% по сравнению с теми больными, которые не принимали антибактериальные препараты [50]. Полученные данные позволили рекомендовать пациентам с панкреонекрозом использование антибиотиков широкого спектра, активных в отношении возбудителей интраабдоминальных инфекций (цефуроксим, имипенем или офлоксацин в сочетании с метронидазолом), в течение одной или двух недель [50].

Эффективность АП находит подтверждение в недавно опубликованных работах и метаанализах [16, 36, 46]. G. Manes et al. подтвердили сокращение септических осложнений при раннем (назначенном в первые часы после поступления результатов) применении меропенема [36]. АП меропенемом, начатая еще до развития очагов панкреонекроза и прекращаемая при их отсутствии на серийных компьютерных томограммах, сократила частоту внепанкреатических гнойных осложнений (5/30 vs 13/29, $P < 0,03$), хирургических вмешательств ($P < 0,05$) и длительность пребывания в стационаре (18 vs 30 сут, $P = 0,01$).

Уменьшение длительности лечения больных тяжелым острым панкреатитом при АП меропенемом подтверждено в других метаанализах [24, 40]. Значимый эффект антибиотикопрофилактики продемонстрирован в метаанализе Z. Dambrauskas et al., включившем 10 работ (1279 пациентов), в которых для верификации панкреонекроза использовались серийные компьютерные томограммы с контрастированием [24]. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном снижении частоты инфицированного панкреонекроза с 33,1 (211/638) до 17,6% (113/641) (отношение рисков (ОР) = 0,57, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,78; $P = 0,0005$). Основное положительное

влияние на результат оказали карбапенемы (OR = 0,45, 95% ДИ 0,33–0,63; $P < 0,0001$). Благодаря их использованию сократилось число пациентов, требующих хирургического лечения, а также случаев бактериологически подтвержденного сепсиса. Не выявлено различий между фторхинолонами и цефалоспорины (отсутствие эффективности; OR = 0,96; 95% ДИ 0,66–1,39; $P = 0,8$). Установлено общее незначительное снижение летальности при назначении АП (OR = 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98; $P = 0,03$). Но ни одна из групп препаратов (цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы) в отдельности не продемонстрировала положительного эффекта профилактического использования. Авторы метаанализа связывают это с низкой статистической мощностью исследований, разнородными программами антибактериальной профилактики в сравниваемых группах, различием во времени назначения АП и разнородностью включенных пациентов. По этим причинам в настоящее время затруднительно констатировать наличие положительного влияния раннего назначения карбапенемов на летальность при остром деструктивном панкреатите.

Эффективность АП зависит от площади поражения железы. Российскими исследователями показано, что благоприятного влияния АП следует ожидать только при ограниченных формах панкреонекроза. Раннее применение антибактериальных препаратов (первые 3 сут заболевания), как правило, препятствует возникновению гнойных осложнений, более позднее сопровождается инфицированием в 36% и более случаев [10].

Существующие на сегодняшний день рекомендации по антибактериальной профилактике инфицированного панкреонекроза неоднозначны. Так, в Рекомендациях Американского общества врачей-гастроэнтерологов отмечено, что антибактериальную профилактику при тяжелом течении острого панкреатита необходимо начинать как можно раньше [14]. В Практических рекомендациях по лечению острого панкреатита Великобритании (2005) указано, что в настоящее время роль антибактериальной профилактики в лечении панкреонекроза достоверно не определена, необходимо продолжить исследования в этом направлении [51]. В материалах Согласительной конференции по лечению тяжелого острого панкреатита (Испания, 1997) всем больным с установленным панкреонекрозом рекомендуется в течение 2 нед. проводить лечение имипенемом (по 0,5 г 3 раза в день) [38]. По данным Немецкого общества врачей, для профилактики инфицированного панкреонекроза также рекомендуется проводить лечение антибиотиками широкого спектра действия. Показания для их применения – признаки тяжелого острого панкреатита: явления органной дисфункции, СРБ ≥ 120 мг/л, Ranson ≥ 3 баллов и APACHE II ≥ 8 баллов [44], однако снижения частоты инфицированного панкреонекроза в ходе рандомизированного исследования также не выявлено [33].

В литературе имеются сообщения о побочных эффектах антибактериальной профилактики при панкреонекрозе. В исследовании H.G. Veger et al. (1986 г., до внедрения в практику антибиотикопрофилактики) большинство выделенных микроорганизмов при инфицированном панкреонекрозе относились к группе кишечных возбудителей (*Escherichia coli* и *Bacteroides spp.*) [17]. В более позднем исследовании, в котором сравнивалось действие пefлоксацина и имипенема на пациентов с панкреонекрозом, результаты микробиологического анализа

показали, что преобладающими возбудителями были метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.* [31, 45]. Такая эволюция возбудителей является важным доказательством того, что инфицирование грибами и резистентными возбудителями связано с антибактериальной профилактикой и приводит к значительному увеличению летальности. Очевидно, что необходимо дополнительное изучение вероятных нежелательных эффектов широкого профилактического применения антибиотиков при остром панкреатите [49, 50]. Распространение нозокомальных штаммов грамотрицательных и грамположительных возбудителей, резистентных к большинству применяющихся антибактериальных препаратов, представляет серьезную проблему, так как приводит к высокой летальности и значительному увеличению затрат на лечение гнойно-септических осложнений острого панкреатита. Селекционное давление карбапенемов, являющееся при длительном (более 14 дней) применении независимым фактором развития инфекций, вызванных полирезистентными *Pseudomonas aeruginosa* [22], необходимость смены 2–3 антибактериальных режимов при АП и тералии панкреонекроза [52] вынуждают применять альтернативные карбапенемам антибактериальные препараты. В последние годы при необходимости длительной АП шире начал использоваться «защищенный» цефалоспорин, представляющий собой комбинацию цефоперазона с сульбактамом (ингибитором бета-лактамаз). Учитывая широкий антимикробный спектр цефоперазона/сульбактама, активность против анаэробов и представителей семейства *Enterobacteriaceae*, применение препарата для профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза вполне обоснованно [1]. При соотношении компонентов 1г + 1г после внутривенного введения в экссудате забрюшинного пространства поддерживается концентрация цефоперазона и сульбактама 19,3 мкг/мл и 21,2 мкг/мл соответственно. Данные величины превышают минимальные подавляющие концентрации (МПК) для микроорганизмов, входящих в спектр действия цефоперазона/сульбактама, а также МПК 16 мкг/мл по цефоперазону, являющуюся критерием чувствительности для этого препарата [1]. Б.Р. Гельфандом и др. отмечена высокая клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама в суточной дозе 8 г при лечении пациентов с хирургическими инфекциями, включая 12 чел. с инфицированным панкреонекрозом. Положительный эффект тералии цефоперазоном/сульбактамом отмечен у 92% из 75 больных с оценкой тяжести состояния до начала лечения по APACHE II ≤ 15 баллов и у 78,9% из 19 пациентов с оценкой по APACHE II >15 баллов ($P = 0,099$). Это позволило авторам рекомендовать цефоперазон/сульбактам в качестве единственной альтернативы карбапенемам [2].

Таким образом, по данным большинства исследователей, проведение антибактериальной профилактики должно использоваться при инфицированном панкреонекрозе [15, 24, 37]. Раннее профилактическое назначение карбапенемов при обширном панкреонекрозе, возможно, способствует сокращению риска гнойных и септических осложнений; профилактическое применение цефалоспоринов и фторхинолонов, по данным доказательной медицины, недостаточно эффективно. Цефоперазон/сульбактам в суточной дозе 8 г следует рассматривать как альтернативу карбапенемам [2]. При долгосрочном лечении антибиотиками необходимо планировать профилактику возникно-

вения мультирезистентной микрофлоры и грибковой инфекции [41, 53].

Проблему необходимости долгосрочного использования антибактериальных препаратов при панкреонекрозе в некоторой степени позволяет решить эндолимфатическое введение антибиотиков, которое имеет ряд преимуществ по сравнению с внутривенным введением [3]. Считается, что эндолимфатически вводимые препараты достигают очага поражения практически в первоначальной дозе, так как в лимфе они в значительно меньшей степени, чем в крови, подвергаются инактивирующему действию различных систем организма. Антибиотики накапливаются в лимфоузлах, из-за чего их концентрация и продолжительность действия в очаге поражения увеличиваются, а лечебный эффект усиливается [3]. По данным Ю.В. Немьтина и др., лимфогенные методы являются эффективным звеном патогенетического лечения в комплексной терапии деструктивного панкреатита в ранние сроки заболевания, улучшают результаты лечения и снижают летальность при панкреонекрозе в 3 раза [6]. Проведенный нами анализ результатов использования непрямой лимфотропной антибактериальной терапии позволяет заключить, что метод является высокоэффективным, уменьшает потребность в лекарственных препаратах, облегчает смену тактических режимов АП у больных острым деструктивным панкреатитом [4].

Особый интерес у исследователей, занимающихся проблемой острого панкреатита, вызывает альтернативный режим антибактериальной профилактики – селективная деконтаминация кишечника (СДК) [29, 35]. Идея СДК при панкреонекрозе соответствует основным стратегическим позициям, лежащим в основе метода профилактики инфекционных осложнений в абдоминальной хирургии, интенсивной терапии [21]. Энтеральное использование антибактериальных препаратов при панкреонекрозе направлено на элиминацию потенциально патогенной микрофлоры из просвета желудочно-кишечного тракта. Это необходимо для предотвращения транслокации бактерий и инфицирования некротических тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки [47]. Положительные результаты СДК в экспериментальных исследованиях, а также позитивный 10-летний мировой опыт использования этого режима профилактики инфекционных осложнений в отделениях интенсивной терапии различного профиля позволили продолжить оценку ее эффективности при тяжелом остром панкреатите [21, 34, 35]. В частности, E.J. Luiten et al. провели клинические исследования СДК у 102 больных панкреонекрозом. Применялся режим антибактериальной профилактики (пероральный прием и ректальное введение колистина, амфотерицина В и норфлоксацина в сочетании с парентеральным введением цефотаксима до полной элиминации грамотрицательной микрофлоры из ротовой полости и прямой кишки). Авторами установлено достоверное уменьшение летальности с 35 до 22% ($P < 0,05$), снижение инфекционных осложнений с 38 до 18% ($P < 0,05$) [35].

Несмотря на многолетний опыт применения СДК, а также имеющиеся доказательные данные эффективности метода при четком соблюдении методологии, селективная деконтаминация кишечника остается «непризнанной» в качестве традиционного режима антибактериальной профилактики в интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита. Это обусловлено как низкой

информированностью врачей, так и трудностями в объективной оценке эффективности метода у крайне тяжелых больных, единичными клиническими исследованиями эффективности СДК при панкреонекрозе, что требует дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Опрос хирургических школ Российской Федерации, проведенный В.С. Савельевым и др., показал, что в вопросах профилактики панкреатической инфекции при панкреонекрозе существует много проблем [9]. Хотя необходимость антибактериальной профилактики у больных панкреонекрозом практически у всех опрошенных хирургов (91%) не вызвала серьезных возражений, в отношении выбора оптимального антибактериального режима и его продолжительности единой позиции нет. Основными антибактериальными препаратами, используемыми в лечении тяжелого острого панкреатита, являлись цефалоспорины (28%), аминогликозиды (21%), карбапенемы (15%), пенициллины (11%), фторхинолоны (11%) и метронидазол (7%). По результатам опроса установлено, что в группе аминогликозидов 60% респондентов отдавали предпочтение гентамицину и даже канамицину. Антибактериальные препараты с оптимальными спектральными для панкреатической инфекции характеристиками и достаточным уровнем проникновения в ткань поджелудочной железы или желчь (фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины II, III и IV генераций) применялись наиболее часто в качестве препаратов резерва, тогда как, по имеющимся в литературе данным, уже сегодня эти группы антибактериальных препаратов следует обособленно считать препаратами выбора при панкреонекрозе [33, 50]. Пенициллины, аминогликозиды, в большинстве своем не удовлетворяющие принципам АП при панкреонекрозе, хирурги использовали преимущественно в качестве препаратов первой очереди. Это было обусловлено как дефицитом препаратов новой генерации, так и недостаточными знаниями по тактике проведения антибактериальной профилактики при панкреонекрозе. По этим же причинам селективную деконтаминацию кишечника как метод профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза используют только 25% хирургических клиник Российской Федерации [9].

В последние годы в комплексе лекарственной профилактики панкреатической инфекции при панкреонекрозе используются пробиотики [16]. В экспериментальных исследованиях показано, что некоторые штаммы *Lactobacillaceae* могут предотвращать бактериальную транслокацию за счет супрессии патогенной интестинальной флоры [26]. Происходит значительное уменьшение бактериальной транслокации не только в мезентериальные лимфатические узлы, но и в некротизированную ткань поджелудочной железы, причем в первую очередь блокируется транслокация *E. coli* [16]. Некоторыми авторами обсуждается идея замещения профилактического использования антибиотиков на пробиотики при панкреонекрозе [19]. Существуют экспериментальные данные, что микстуры штаммов пробиотиков *Bifidobacteria* и *Lactobacillaceae* являются достаточно эффективными и могут служить альтернативой антибактериальной профилактике инфицирования панкреонекроза. Использование пробиотиков представляет собой новую концепцию нутриционной терапии – *экоиммунонутриционная поддержка* [19].

Таким образом, в настоящее время основными методами профилактики панкреатической инфекции при тяжелом ост-

ром панкреатите считаются антибактериальная профилактика и селективная деконтаминация кишечника. В большинстве практических рекомендаций по лечению острого панкреатита приводятся доказательные данные эффективности этих методов (категории доказательности А или В) [13, 14, 28, 51]. В то же время назначение антибактериальных препаратов рекомендуется исключительно при подтвержденной или высоковероятной инфекции [20]. На сегодняшний день остаются нерешенными вопросы сроков и длительности АП, оптимального пути введения, конкретных наименований антибактериальных препаратов, необходимости комбинирования внутривенного введения противомикробных препаратов с селективной деконтаминацией кишечника и(или) энтеральным питанием, места пробиотиков в комплексной профилактике панкреатической инфекции. Вполне очевидно, что исследования в этом направлении необходимо продолжить, а пока подавляющее большинство специалистов склоняются к мнению, что при отечном панкреатите проводить АП не следует, в то время как диагноз «панкреонекроз» является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов, создающих эффективную бактерицидную концентрацию в зоне поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин Д.В., Козлов Р.С. // Фарматека. – 2006. – № 4 (119). – С. 7–10.
2. Альфанс Б.Р., Белоцерковский Б.З. // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 43–51.
3. Коспиченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. – СПб.: Длан, 2000.
4. Литвин А.А., Горюстай П.В., Рыжович Г.С. и др. // Вестник хирург. гастроэнтерологии. – 2007. – № 3. – С. 79.
5. Мартов Ю.Б., Кириковский В.В., Мартов В.Ю. Острый деструктивный панкреатит / под ред. Ю.Б.Мартова. – М.: Мед. лит., 2001.
6. Немытин Ю.В., Ермолов А.С., Высокот Ю.Е. и др. // Анналы хирургии. – 2002. – № 6. – С. 35–39.
7. Нестеренко Ю.А., Лиценко А.Н., Михайлуков С.В. Бактериально-некротические осложнения острого панкреатита (руководство для врачей и преподавателей). – М., 1998.
8. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В.С.Савельева. – М.: Трида-Х, 2004.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Альфанс Б.Р. и др. // Consilium Medicum – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 34–39.
10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Альфанс Б.Р. и др. // Consilium Medicum. – 2002. – № 1. – С. 26–28.
11. Юлстай А.Д. Паранеоплазматический панкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. – СПб.: Ясный Свет, 2003.
12. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И.А.Ерохина, Б.Р.Альфанса, С.А.Шляпенко. – СПб.: Питер, 2003.
13. American Thoracic Society. Executive summary. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis // Proc. Amer. Thor. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 289–290.
14. Banks P.A. // Amer. J. Gastroenterology. – 1997. – Vol. 92. – P. 377–386.
15. Bassi C., Larvin M., Witterton E. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – N 4. – CD002941.
16. Bassi C., Mangiante G., Falconi M. et al. // J. HPB Surg. – 2001. – Vol. 8, N 3. – P. 211–215.
17. Beger H.G., Bittrner R., Block S. et al. // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 433–438.
18. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. // World J. Surg. – 1997. – Vol. 21. – P. 130–135.
19. Bergmark S. // Clin. Nutrition. – 1996. – Vol. 15. – P. 1–10.
20. Besselink M.G. // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244, N 4. – P. 637–639.
21. Blair P., Rowlands D.J., Lowy K., Webb H. // Surgery. – 1991. – Vol. 110, N 3. – P. 303–309.
22. Cao B., Wang H. // J. Hospital Infection. – 2004. – Vol. 57. – P. 112–118.
23. Craig R., Dordal E., Myles L. // Ann. Intern. Med. – 1975. – Vol. 83. – P. 831–832.
24. Dambrauskas Z., Pundzius J., Barauskas G. // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2007. – Vol. 43, N 4. – P. 291–300.
25. Dalcensario R., Yzet T., Ducroix J.P. // Pancreas. – 1996. – Vol. 13. – P. 198–201.
26. Elmer G.W., Szwedzicki C.M., McFarland L.V. // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 870–876.
27. Finch W.T., Sawyers J.L., Schenker S. // Ann. Surg. – 1977. – Vol. 183. – P. 667–671.
28. Forsmark C.E. Pancreatitis and its complications. // Humana Press Inc. – Totowa, New Jersey, 2005.
29. Gianotti L., Munda R., Gennari R. et al. // Eur. J. Surg. – 1995. – Vol. 161, N 2. – P. 85–92.
30. Gloor B., Schmidtman A.B., Worm M. et al. // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 379–390.
31. Hartwig W., Werner J., Uhl W., Buchler M.W. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2002. – Vol. 9. – P. 423–428.
32. Ho H.S., Frey H.S. // Arch. Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 487–492.
33. Isenmann R., Runzi M., Kron M. et al. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 997–1004.
34. Luiten E.J. et al. // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 222. – P. 57–65.
35. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F. et al. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – P. 811–816.
36. Manes G. et al. // Amer. J. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 101, N 6. – P. 1348–1353.
37. Maravi-Poma E., Genes J., Alvarez-Lerma F. et al. // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 28, N 11. – P. 1974–1980.
38. Martinez J.F., Palazon J.M., Perez-Mateo M. // Rev. Esp. Enf. Digest. – 1997. – Vol. 89. – P. 781–787.
39. Miyumi T., Ura H., Arata S. et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2002. – Vol. 9. – P. 413–422.
40. Mizaki T., Ishii Y., Takayama T. // Brit. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, N 6. – P. 674–684.
41. Mishra G., Pineau B.C. // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2004. – Vol. 6, N 4. – P. 260–266.
42. Norback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H. // J. Gastrointest. Surg. – 2001. – Vol. 5. – P. 113–118.
43. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1993. – Vol. 176. – P. 480–483.
44. Ratschko M., Fermer T., Lankisch P. // Gastroenterology Clinics. – 1999. – Vol. 28. – P. 641–645.
45. Rau B., Uhl W., Buchler M.W., Beger H.G. // World J. Surg. – 1997. – Vol. 21. – P. 155–161.
46. Rokke O., Harbitz T.B., Liljedal J. et al. // Scand. J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 42, N 6. – P. 771–776.
47. Runkel N.S., Rodriguez L.F., Moody F.G. // Amer. J. Surg. – 1995. – Vol. 169, N 2. – P. 227–232.
48. Sainio V., Kemppainen E., Puolakkainen P. et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 663–667.
49. Sharmugam N., Isenmann R., Bankin J.S., Beger H.G. // Pancreas. – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 133–138.
50. Sharma V.K., Howden C.W. // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, N 1. – P. 28–31.
51. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1–9.
52. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. – 1998. – Vol. 42 (suppl.). – P. 1–13.
53. Zhou Y.M., Xue Z.L., Li Y.M. et al. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Intern. – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 23–27.