

Ситкин С.И.
Роль эпидуральной блокады
в интенсивной терапии острого панкреатита

ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, 170100, Тверь

Острый панкреатит (ОП) во всем мире является одним из наиболее частых заболеваний ЖКТ, требующих госпитализации. ОП характеризуется общей смертностью 1%, с увеличением до 30% при тяжелой форме. Нарушение микроциркуляции и ишемия поджелудочной железы – главные причины развития панкреонекроза. В настоящее время отсутствует специфическая терапия ОП. Симптоматическая терапия направлена на агрессивную регидратацию, раннее питание, приемлемое обезболивание, оксигенацию, и использование антибиотиков остается главным лечением ОП. Растут доказательства преимуществ использования грудной эпидуральной блокады (ГЭБ) на экспериментальных моделях ОП у животных: улучшение внутривенной и панкреатической перфузии, улучшение микроциркуляции поджелудочной железы, снижается повреждение печени, а также значительно снижается смертность. В этой статье дается обзор исследований, посвященных использованию грудной эпидуральной анестезии в лечении острого панкреатита.

Ключевые слова: *грудная эпидуральная анальгезия/анестезия, острый панкреатит, смертность, микроциркуляция, висцеральная перфузия, панкреонекроз.*

Для цитирования: Ситкин С.И. Роль эпидуральной блокады в интенсивной терапии острого панкреатита. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2016; 10(4): 291–296. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-291-296>.

Для корреспонденции: Ситкин Сергей Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой анестезии и реанимации, ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, 170100, Тверь, e-mail: sergei_sitkin@mail.ru

Sitkin S.I.

**THE USE OF EPIDURAL ANALGESIA IN THE TREATMENT
OF ACUTE PANCREATITIS**

Tver State Medical University, 170100, Tver'

Acute pancreatitis (AP) is one of the most frequent gastrointestinal diseases requiring hospital of microcirculation and ischemia of the pancreas are the main causes of pancreatic necrosis. There is currently no specific therapy of acute pancreatitis. Symptomatic therapy admissions worldwide. AP has an overall mortality of 1%, increasing to 30% in its severe form. Violation focuses on aggressive rehydration, early nutrition, acceptable analgesia, oxygenation, and use of antibiotics is the main treatment for OP. Increasing evidence shows benefits of TEA in animal AP: improved splanchnic and pancreatic perfusion, improved pancreatic microcirculation, reduced liver damage, and significantly reduced mortality. This article provides an overview of research on the use of thoracic epidural anesthesia in the treatment of acute pancreatitis.

Key words: *thoracic epidural analgesia/anesthesia, acute pancreatitis, mortality, microcirculation, splanchnic perfusion, pancreas necrosis.*

For citation: Sitkin S.I. The use of epidural analgesia in the treatment of acute pancreatitis (review). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)* 2016; 10(4): 291–296. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-291-296>

For correspondence: Sergei I. Sitkin, MD, PhD, DSc, Department of anesthesiology and resuscitation, Tver' State Medical University, 170100, Tver', e-mail: sergei_sitkin@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

*Received 20 August 2016
Accepted 12 September 2016*

Острый панкреатит (ОП) – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе, захватывающий окружающие ткани, сопровождающийся ферментативным повреждением железы, синдромом системного воспалительного ответа и имеющий высокий риск полиорганной недостаточности и летального исхода [1]. ОП является одним из наи-

более часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта в мире. В зависимости от географического региона заболеваемость ОП варьирует от 14 до 75 случаев на 100000 населения [2]. Во многих странах за последние два десятилетия отмечается рост данного заболевания [2, 3]. В 90% случаев причинами ОП являются желчекаменная бо-

лезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. ЖКБ как причина острого панкреатита превалирует у женщин, в то время как злоупотребление алкоголем является главной причиной заболевания у мужчин [4]. На остальные 10% приходятся аутоиммунные, вирусные, интоксикационные, травматические и идиопатические причины развития ОП.

Приблизительно у 80% пациентов болезнь протекает в легкой форме, однако в 20% случаев имеют место умеренно-тяжелая и тяжелая формы ОП. Летальность при тяжелом ОП остается высокой и составляет 30%, а при развитии некроза поджелудочной железы достигает 40% [5].

В развитии тяжелого панкреатита выделяют две стадии: раннюю и позднюю. Ранняя фаза болезни длится в течение первых 10 сут и характеризуется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточностью. Для этого начального периода ОП характерны гиповолемия, парез кишечника, асцит, почечная недостаточность. Почти у половины больных регистрируется гипоксемия вследствие развития ОРДС разной степени тяжести [6]. Поздняя фаза начинается через 2 нед от начала заболевания и связана с развитием инфекционных осложнений, таких как флегмона забрюшинного пространства, некроз поджелудочной железы [7].

Последний международный протокол лечения ОП, основанный на данных доказательной медицины и принятый консенсусом международной рабочей группы экспертов в Майами (США) 31 октября 2012 г., подчеркивает, что в настоящее время отсутствует сколько-нибудь эффективная медикаментозная терапия данного заболевания [5]. Вот далеко не полный перечень лекарств, кстати, весьма популярный у российских врачей, которые абсолютно бесполезны при лечении ОП: атропин, ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, такие как октреатид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты и т.п. Крайне вредны и увеличивают летальность такие методы лечения, как голод, промывание желудка холодной водой, использование плазмафеза.

Кроме эндоскопических интервенций, направленных на удаление камней из желчных протоков (РХПГ, папиллосфинктеротомия), симптоматическая терапия остается краеугольным камнем лечения данного заболевания. Симптоматическая терапия фокусируется на ранней агрессивной инфузионной терапии, раннем энтеральном питании, приемлемом обезболивании, оксигенации и применении антибиотиков при развитии инфекционных осложнений [5].

В 90-е годы прошлого века сформировалась концепция о ведущей роли нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе в прогрессировании заболевания и в переходе от отечной формы к ее некротической форме. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ишемия в поджелудочной железе в ранней фазе ОП играет важнейшую роль в развитии панкреонекроза [8–10]. Опубликованный в 2006 г. метаанализ всех исследований, начиная с 1966 по 2005 г., и посвященных изучению микроциркуляции в поджелудочной железе при ОП, показал, что поджелудочная железа подвержена выраженной ишемии («ишемическому инсульту»), которая и является главной причиной прогрессирования заболевания и развития панкреонекроза [11]. Уже тогда становилось ясно, что нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе не могут быть предотвращены только путем восполнения внутрисосудистого объема с помощью инфузионной терапии, несмотря на нормализацию центральной гемодинамики [8].

В последнее десятилетие в экспериментальных работах активно изучается возможность грудной эпидуральной блокады демпфировать негативные изменения микроциркуляции, возникающие при ОП. Хорошо известно, что грудная эпидуральная анестезия (ГЭА) является широко используемым методом анестезиологического обеспечения, особенно при операциях высокой травматичности, выполняемых на органах брюшной полости [12]. У пациентов с хроническим панкреатитом ГЭА позволяет полностью купировать болевой синдром, связанный с приемом пищи, благодаря чему улучшается энтеральное питание и нутритивный статус больных в предоперационном периоде [13]. В дальнейшем мы будем использовать аббревиатуру ГЭБ, поскольку термин «блокада» более точно отражает роль данной методики при интенсивной терапии ОП. Применение ГЭБ в периоперационном периоде позволяет достоверно снизить послеоперационные осложнения и летальность [14, 15]. В основе этого лежит не только надежная анальгезия, но и положительное влияние грудной симпатической блокады на микроциркуляцию, гемодинамику, функцию дыхания, моторику желудочно-кишечного тракта [16, 17]. Поэтому в настоящее время предпринимаются активные усилия для более глубокого понимания лечебного эффекта симпатической блокады на перфузию органов и тканей [18].

Использование ГЭБ при ОП у животных

Главная гипотеза применения ГЭБ при ОП состоит в том, что селективная грудная симпатическая блокада может улучшить микроциркуляцию, повысить перфузию поджелудочной железы и тем

самым предотвратить развитие панкреонекроза. В настоящее время опубликовано пять рандомизированных контролируемых исследований, выполненных на животных и изучающих влияние ГЭБ на течение ОП [19–23]. Главные результаты этих исследований заключались в снижении смертности у животных, уменьшении выраженности метаболического ацидоза, снижении апоптоза гепатоцитов, улучшении панкреатической и кишечной перфузии.

В 2006 г. Demirag и соавт. [19] впервые показали преимущества ГЭБ при тяжелом панкреатите в эксперименте у крыс. Авторы изучали влияние ГЭБ на микроциркуляцию в поджелудочной железе с помощью лазерной доплерофлоуметрии, КЩС и, по завершении эксперимента, на гистологические изменения в поджелудочной железе. Было выявлено, что микроциркуляторный кровоток в поджелудочной железе после фармакологической индукции ОП снижался практически до нуля. Через 5 ч от начала заболевания гистология показала выраженный отек и развитие некроза поджелудочной железы. В группе животных с ГЭБ, выполненной в течение первого часа от начала заболевания, микроциркуляторный кровоток быстро восстанавливался, хотя и был ниже от исходного на 30%. Выраженность метаболического ацидоза и гистологические повреждения в поджелудочной железе были достоверно ниже в группе с ГЭБ. Вывод, который сделали авторы, – «эпидуральная блокада должна рассматриваться как важный терапевтический метод лечения ОП, позволяющий предотвратить эволюцию от отечной к некротической форме заболевания».

Исследованию функции легких при ОП без ГЭБ и с ГЭБ посвятили свою экспериментальную работу на крысах Lauer S. и соавт. [20]. В условиях ОП у животных развивался отек легочной ткани, снижалась оксигенация, повышалась миелопероксидазная активность нейтрофилов (маркер нейтрофильной инфильтрации в легочной ткани), регистрировалась тяжелая дисфункция эндотелия легочных капилляров. В группе животных с ГЭБ регистрировались лучшие параметры PaO_2 , более высокое среднее АД, отсутствие метаболического ацидоза. Изучая рецептор-зависимую легочную вазоконстрикцию, авторы обнаружили увеличение вазореактивности к ангиотензину II и брадикинину в группе с ГЭБ. Все эти данные свидетельствуют об улучшении механизмов легочной адаптации к воспалению при использовании ГЭБ.

Исследование на крысах с интересным дизайном было проведено Freise H. и соавт. [21]. Животные были рандомизированы на 4 группы, в которых изучалась перфузия поджелудочной железы и слизистой тонкого кишечника, а также выживаемость в группах:

- 1-я – ГЭБ без ОП,
- 2-я – ОП без ГЭБ,
- 3-я – ОП + ГЭБ,
- 4-я – ОП + ГЭБ с задержкой на 7 ч после индукции ОП.

Было выявлено 50%-ное снижение кровотока в артериолах слизистой тонкого кишечника сразу после индукции ОП, однако в группах ОП+ГЭБ и ОП+ГЭБ с задержкой на 7 ч кровоток был восстановлен. В эксперименте также измерялась плазменная концентрация IL-6. Авторы показали значительное снижение уровня этого провоспалительного цитокина в группах с ГЭБ. Данное открытие примечательно тем, что именно IL-6 способствует нарушению кишечного барьера и таким образом способствует бактериальной транслокации и эндотоксемии. В эксперименте была показана достоверно большая 7-дневная выживаемость в группах животных с ГЭБ, где она составила 73% против 33% в группе без ГЭБ ($p<0,05$).

Впоследствии Freise H. и соавт. [22] изучили влияние ГЭБ на гепатоциты при экспериментальном тяжелом панкреатите у крыс. С помощью прижизненной микроскопии была изучена печеночная перфузия и позднее гистопатологический анализ. Выявлено, что ГЭБ снижает повреждение печени даже в некротической фазе острого панкреатита за счет значительного уменьшения апоптоза гепатоцитов.

Исследование влияния ГЭБ на микроциркуляцию и выживаемость при ОП на крупных животных (свиньях) было выполнено Bachmann K.A. и соавт. [23]. В одной группе животных (17 свиней) после фармакологической индукции ОП сразу начинали инфузию в эпидуральное пространство (Th7-Th8) 0,5% раствора бупивакаина со скоростью 4 мл/ч. В другой группе (17 животных) ГЭБ не проводилась. Животные, получающие ГЭБ, имели более высокую перфузию и оксигенацию тканей по сравнению с контрольной группой. Гистопатологический анализ выявил значительно менее тяжелые перипанкреатические изменения в группе с ГЭБ. Главным результатом этого исследования явилась высокая 7-дневная выживаемость животных с ГЭБ. В группе с ГЭБ выживаемость составила 82% против 29% без ГЭБ ($p<0,05$).

Обсуждая положительное влияние ГЭБ на течение ОП нельзя сбрасывать со счетов и противовоспалительный эффект местных анестетиков, которые реабсорбируются из эпидурального пространства в системный кровоток. Дозозависимое противовоспалительное действие местных анестетиков при в/в введении, впервые описанное Cassuto J. и соавт. в 2006 г., заключается в снижении адгезии и миграции лейкоцитов, уменьшении продукции свободных радикалов, а также синтеза провоспалительных цитокинов [24].

Использование ГЭБ при ОП в клинике

Серьезные рандомизированные исследования, изучающие влияние ГЭБ на течение ОП, в клинике на сегодняшний день отсутствуют. Отдельные работы, посвященные использованию ГЭБ при ОП, носят больше характер case report [25] и оценивают качество обезболивания, безопасность ГЭБ у пациентов с ОП и сепсисом, а также изучают побочные эффекты данной техники (гипотензия, эпидуральный абсцесс, неврологические осложнения).

Первые публикации, посвященные применению эпидуральной блокады при ОП, появились в США в начале 50-х гг. XX века [26, 27]. Авторы отметили хороший анальгетический эффект и уменьшение эпизодов тошноты и рвоты.

В 1969 г. Browne R.A. и Ashworth E.J. дали подробное описание 8 случаев использования длительной эпидуральной блокады при ОП. Поводом для применения данной техники явился выраженный болевой синдром, который не купировался высокими дозами меперидина (аналог нашего промедола) до 800 мг/сут. Продолжительность капельного эпидурального введения 0,5–1% раствора ксилокаина составила от 2 до 7 дней. Авторы отметили отличный анальгетический эффект у 7 из 8 пациентов, а также развитие гипотонии у 3 больных, которая была купирована адреномиметиками [28].

В 1991 г. Niesel H.C. и соавт. изучили эффективность эпидуральной блокады у 26 пациентов с ОП (отечная форма имела место у 60% больных, панкреонекроз – у 40% больных) [29]. Использовалось фракционное введение по 6–20 мл 0,25% раствора бупивакаина в среднем 3–4 инъекции в сут. Гипотония регистрировалась у 30% больных и потребовала введения вазопрессоров. Продолжительность эпидуральной анальгезии составила от 1 до 15 дней. У 6 пациентов эпидуральная блокада продолжалась во время ИВЛ. Уровень фермента липазы в течение 4 дней снизился с 8120 до 427 МЕ, а альфа-амилазы – с 1401 до 143 МЕ. У 16 больных была выполнена ретроградная холангиопанкреатография, у 3 – лапаротомия. Все больные выжили, при этом отсутствовали неврологические осложнения.

Самое большое наблюдение по использованию ГЭБ при ОП (121 пациент), опубликованное PubMed, на сегодняшний день принадлежит Bernhardt A. и соавт. 2002 г. [31]. Авторы использовали фракционное введение в эпидуральное пространство 3–5 мл 0,25% раствора бупивакаина каждые 4–6 ч, при этом было показано, что эпидуральные инъекции хорошо переносятся. Отличное обезболивание достигалось в 72% случаев, т.е. не требовалось дополнительного введения наркотических анальгетиков (нужно отметить, что авторы катетеризировали эпидуральное пространство в промежутках от L3 до Th8). Не было за-

регистрировано никаких инфекционных и неврологических осложнений. Только у 12% пациентов после инъекций местного анестетика развивалась гипотония, которая потребовала введения вазопрессоров. Данное исследование не носило рандомизированный характер и не ставило целью изучить прогноз пациентов, возможность их ранней мобилизации.

Для оценки целесообразности и безопасности эпидуральной блокады у тяжелобольных пациентов в ПИТ Jabaudon M. и соавт. в 2012 г. впервые в мире провели многоцентровое проспективное исследование [32]. В исследование вошел 121 больной (средний возраст 60 лет, SOFA – 3,2 балла), из которых у 38 (31%) был ОП, остальные пациенты имели травмы и абдоминальные операции. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок присутствовали у 60, 42 и 22% больных соответственно. У 65% больных вследствие развития ОРДС проводилась ИВЛ (в 50% случаев неинвазивная и в 50% – инвазивная). Заместительную почечную терапию получали 10% больных. Пять пациентов (4%), получающих эпидуральную блокаду, умерли, но их смерть не была связана с эпидуральным обезболиванием. Средняя продолжительность пребывания эпидурального катетера составила 11 дней с экстремальными значениями от 3 до 38 дней. Из побочных эффектов эпидуральной блокады отмечались: гипотония в 8% случаев, один случай эпидурального абсцесса (0,8%) на 7-е сут после установки катетера у 34-летней пациентки с травмой, что представляет собой достаточно высокий процент по сравнению со средними данными встречаемости этого осложнения. Авторы выявили бактериальную колонизацию эпидурального катетера в 22% случаев (MRSA, *E.Coli*). Вывод, который сделали исследователи, – эпидуральная блокада в ПИТ является эффективным и безопасным методом терапии тяжелобольных, однако требуются серьезные рандомизированные контролируемые исследования для составления протокола применения данной техники в ПИТ.

Последнее рандомизированное проспективное пилотное исследование эффективности использования ГЭБ при ОП было проведено в Швейцарии [33]. В исследование вошли 35 больных с ОП, поступивших с 2005 по 2010 г. в хирургическое отделение университета Женевы. Больные с тяжелым ОП (Ranson ≥ 2 баллов, КТ-признаки некроза) были разделены на 2 группы: группа с ГЭБ (13 человек) и контрольная группа (22 пациента). В контрольной группе для обезболивания применялись наркотические анальгетики. Для ГЭБ использовали 0,1% раствор бупивакаина с фентанилом (2 мкг/мл) со скоростью введения от 5 до 15 мл/ч. Средняя продолжительность ГЭБ составила 5–7 дней. При поступлении компьютерный индекс тяжести по Бальтазару был выше в

группе с ГЭБ $4,15 \pm 2,54$ против $3,38 \pm 1,75$ в контрольной группе. Целью исследования являлись оценка безопасности длительной ГЭБ, ее влияние на перфузию поджелудочной железы и исходы у больных с ОП. Перфузию поджелудочной железы изучали с помощью контрастной компьютерной томографии.

Авторы сделали вывод, что длительная ГЭБ при ОП является безопасной техникой, т.к. не было зафиксировано никаких инфекционных, неврологических и гемодинамических осложнений. Улучшение перфузии поджелудочной железы на 20% было зарегистрировано у 43% больных в группе с ГЭБ против 7% в контрольной группе. ГЭБ позволила обеспечить лучшее управление болью, по сравнению с контрольной группой. Хирургические вмешательства (некрэктомия) были выполнены у 1 пациента в группе с ГЭБ и у 4 больных в контрольной группе (7,7% против 18,2%, $p=0,63$). Продолжительность пребывания в стационаре в группах не отличалась. Летальные исходы отсутствовали. Это исследование показало, что ГЭБ улучшает перфузию поджелудочной железы и является безопасным методом лечения при тяжелой форме ОП.

Результаты самого большого в России проспективного исследования (220 пациентов) по использованию ГЭБ в комплексной терапии ОП опубликованы в 2015 г. [34]. В исследование включались больные с ОП, которым ГЭБ была выполнена в первые 48 ч от начала заболевания. Цель работы заключалась в оценке влияния эпидуральной блокады на течение острого периода тяжелого панкреатита, а также на выживаемость пациентов.

В результате исследования было выявлено, что у пациентов с ГЭБ величина внутрибрюшного давления (ВБД) была на 54% ниже по сравнению с больными в контрольной группе ($p<0,05$). В группе больных с ГЭБ оперативное лечение выполнено у 45,7% больных, в то время как в контрольной группе данный вид лечения проведен у 60% пациентов. Основными показаниями к оперативному лечению были гнойно-некротические процессы в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, клинические признаки перитонита.

Авторы сделали следующий вывод: больные с ОП, получавшие ГЭБ, имели более благоприятное течение острого периода заболевания. Отмечалась отчетливая тенденция к снижению частоты легочных осложнений, внутрибрюшного давления, частоты инфекционных осложнений. Включение продленной эпидуральной блокады и раннего энтерального питания в схему интенсивной терапии позволило снизить 30-суточную летальность с 15,6 до 11,4%. Таким образом, применение на ранних сроках заболевания комплексной интенсивной терапии с продленной эпидуральной блокадой в качестве

компонента приводило к уменьшению частоты жизнеугрожающих осложнений и летальности.

В последнем обзоре (2016 г.), посвященном анализу использования ГЭБ при ОП, авторы поднимают вопросы, которые требуют решения на сегодняшний день: где, когда от начала заболевания должен быть установлен эпидуральный катетер? как долго он должен находиться в эпидуральном пространстве? какой уровень блока требуется? какой тип анестетика следует использовать? [35].

Будущие клинические рандомизированные исследования бесспорно рано или поздно дадут на эти вопросы однозначные ответы. Но на некоторые вопросы можно уверенно ответить и сейчас, основываясь на данных анатомии и физиологии. Эпидуральный блок должен захватывать как минимум 6 грудных сегментов с Th5 по Th10, т.к. от них идет афферентная иннервация поджелудочной железы [36]. Необходимо как можно более раннее использование ГЭБ при ОП. Исходя из существующих экспериментальных и клинических исследований, максимальная эффективность ГЭБ (улучшение перфузии в поджелудочной железе), скорее всего, должна быть в первые 24 ч от манифестации заболевания. Однако для этого необходимо определить «терапевтическое окно», когда эффективность ГЭБ будет максимальной, когда ее использование позволит предотвратить переход отечной формы ОП в некротическую форму. Иными словами, необходимо определить тот временной промежуток от начала ишемии поджелудочной железы при ОП до развития панкреонекроза. Хорошо известно, что терапевтическое окно при остром ишемическом инсульте составляет 3–4 ч, в этот период использование терапевтических мероприятий, направленных на восстановление церебрального кровотока (системный фибринолиз плюс стентирование), позволяет минимизировать неврологические осложнения [37].

Возможно, первое рандомизированное проспективное исследование EPIPAN (Epidural Analgesia for Pancreatitis), проводимое во Франции в университете Clermont-Ferrand с 2014 г., результаты которого будут опубликованы в 2017 г., даст ответ на многие вопросы, связанные с использованием ГЭБ при ОП [38].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(n.n. 1-11, 13-32, 34, 36-37 см. REFERENCES)

12. Овечкин А.М. Влияние регионарной анестезии и анальгезии на результаты хирургического лечения. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 1: 45–48.

17. Овечкин А.М., Федоровский Н.М. Продленная эпидуральная анальгезия местными анестетиками в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита и панкреонекроза. В кн.: *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, освежающий курс лекций, выпуск 10-й*, Архангельск, 2005: 230–6.
33. Фролков В.В., Красносельский М.Я., Овечкин А.М. Продленная эпидуральная блокада в комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 1: 38–44.
35. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека*. М.: Медицина, 1974; 808 с.

REFERENCES

1. Beger H.G., Warshaw A.L., Bьchler M.W. et al., eds. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, Second Edition*. Blackwell Publishing Limited; 2008.
2. Yadav D., Lowenfels A.B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas*. 2006; 33: 323–30.
3. Fagenholz P.J., Castillo C.F., Harris N.S. et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann. Epidemiol.* 2007; 17: 49–74.
4. Dufour M.C., Adamson M.D. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 27: 286–90.
5. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J. Int. Assoc. Pancreatol. IAP Al.* 2013; 13 (4 Suppl 2): e1–15.
6. Frossard J.-L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371 (9607): 143–52.
7. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(9): 1400–16.
8. Klar E., Messmer K., Warshaw A.L., Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br. J. Surg.* 1990; 77(11): 1205–10.
9. Rusterer K., Poschmann T., Friedemann A., Enghofer M. et al. Arteriol constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: 165–71.
10. Klar E., Schratt W., Foitzik T., Buhr H. et al. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 2639–44.
11. Cuthbertson C.M., Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2006; 93(5): 518–30.
12. Ovechkin A.M. The influence of regional anesthesia and analgesia on results of surgical treatment. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2015; 1: 45–48. (in Russian)
13. Sitkin S., Ovechkin A., Silaev V., Bozova E. Using prolonged epidural analgesia in preparation to operative treatment of patients having chronic pancreatitis with severe pain syndrome. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2011; 36(7): 148.
14. Guay J., Choi P., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD010108.
15. Pöpping D.M., Elia N., Van Aken H.K., Marret E., Schug S.A., Kranke P., Wenk M., Tramèr M.R. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Surg.* 2014; 25(6): 1056–67.
16. Clemente A., Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol.* 2008; 74(10): 549–63.
17. Ovechkin A.M., Fedorovskiy N.M. Continuous epidural anesthesia with local anesthetics in complex therapy of severe acute pancreatitis and pancreanecrosis. *Actual Problems of anesthesiology and Reanimatology. Freshing Course of Lectures*. 10th Issue. Arkhangelsk, 2005. (in Russian)
18. Freise H., Aken H.K.V. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107(6): 859–68.
19. Demirag A., Pastor C.M., Morel P., Jean-Christophe C., Sielenkämper A.W. et al. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 14; 12(6): 915–20.
20. Lauer S., Freise H., Fischer L.G., Singbartl K., Aken H.V., Lerch M.M. et al. The role of thoracic epidural analgesia in receptor-dependent and receptor-independent pulmonary vasoconstriction in experimental pancreatitis. *Anesth. Analg.* 2007; 105(2): 453–9.
21. Freise H., Lauer S., Anthonsen S., Hlouschek V., Minin E., Fischer L.G. et al. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology*. 2006; 105(2): 354–9.
22. Freise H., Lauer S., Konietzny E., Hinkelmann J., Minin E., Van Aken H.K. et al. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis. *Anesthesiology*. 2009; 111(6): 1249–56.
23. Bachmann K.A., Trepte C.J., Tomkötter L., Hinsch A., Stork J. et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit. Care*. 2013; 17: R281.
24. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50(3): 265–82.
25. Hino H., Nagano K., Yamanaka I., Suzuki R., Okada T. Anesthetic management in a patient with severe acute pancreatitis during pregnancy. *Masui*. 2000; 49(1): 45–8.
26. Orr R.B., Warren K.W. Continuous epidural analgesia in acute pancreatitis. *Lahey Clin Bull.* 1950; 6(7): 204–10.
27. Berk J.E., Krumpalman L.W. The use of fractional epidural block in the management of acute pancreatitis. *Am. J. Med. Sci.* 1952; 224(5): 507–13.
28. Browne R.A., Ashworth E.J. The use of epidural block in acute pancreatitis: a report of eight cases. *Can. Anaes. Soc. J.* 1969; 16(5): 416–24.
29. Niesel H.C., Klimpel L., Kaiser H., Bernhardt A., al-Rafai S., Lang U. Epidural blockade for analgesia and treatment of acute pancreatitis. *Reg. Anaesth.* 1991; 14(6): 97–100.
30. Bernhardt A., Kortgen A., Niesel H.Ch., Goertz A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis-prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol. Reanim.* 2002; 27: 16–22.
31. Jabaudon M et al. Epidural analgesia in the intensive care unit: an observational series of 121 patients. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2015; 34: 217–23.
32. Sadowski S.M., Andres A., Morel P., Schiffer E., Frossard J.-L., Platon A. et al. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(43): 12448–56.
33. Frolov V.V., Krasnosel'skiy M.Ya., Ovechkin A.M. Continuous epidural blockade in complex intensive therapy of severe acute pancreatitis. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2015; 1: 38–44. (in Russian)
34. Windisch O., Heidegger C.P., Giraud R., Morel P., Bühler L. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit. Care*. 2016; 20(1): 116.
35. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. *Human Anatomy [Anatomiya cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 1974. (in Russian)
36. Rodrigues F.B., Neves J.B., Caldeira D., Ferro J.M., Ferreira J.J., Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 353: i1754. doi: 10.1136/bmj.i1754.
37. ClinicalTrials.gov Identifier NCT02126332. Epidural Analgesia for Pancreatitis (Epipan Study).

Поступила 20.08.2016
Принята к печати 12.09.2016