

С.И. Ситкин, О.Б. Поздняков, О.В. Голубенкова
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ
В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье дан обзор исследований, посвященных использованию грудной эпидуральной анестезии в лечении острого панкреатита (ОП), с учетом того, что нарушение микроциркуляции и ишемия поджелудочной железы являются главными причинами развития панкреонекроза. Обсуждаются преимущества использования грудной эпидуральной анестезии у животных с экспериментальным ОП, основанные на улучшении висцеральной и панкреатический перфузии, микроциркуляции поджелудочной железы, снижении повреждения печени, а также значительном сокращении летальности.

Ключевые слова: грудная эпидуральная аналгезия / анестезия, острый панкреатит, микроциркуляция, висцеральная перфузия, панкреонекроз.

S.I. Sitkin, O.B. Pozdnyakov, O.V. Golubenkova
**THE USE OF LONG-TERM EPIDURAL ANALGESIA
IN THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (LITERATURE REVIEW)**
Tver State Medical University

The article provides an overview of research on the use of thoracic epidural anesthesia in the treatment of acute pancreatitis, taking into account the fact that the violation of microcirculation and ischemia of the pancreas are the main causes of pancreatic necrosis. The advantages of using thoracic epidural anesthesia in animals with experimental acute pancreatitis based on the improvement of visceral and pancreatic perfusion, microcirculation of the pancreas, reduced liver damage, as well as a significant reduction in mortality.

Key words: thoracic epidural analgesia/anesthesia, acute pancreatitis, microcirculation, visceral perfusion, pancreatic necrosis.

Острый панкреатит – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе с переходом на окружающие ткани, сопровождающийся ферментативным повреждением железы, системным воспалительным ответом и имеющий высокий риск полиорганной недостаточности и летального исхода [1]. Острый панкреатит (ОП) является одним из наиболее 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 желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. ЖКБ, как причина ОП, 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 имеет место умеренно-тяжелая и тяжелая формы ОП. Летальность при ОП

остается высокой и составляет 30%, а при развитии некроза поджелудочной железы – 40% [5].

В развитии тяжелого панкреатита выделяют две стадии: раннюю и позднюю. Ранняя фаза болезни продолжается первые 10 суток и характеризуется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточностью. Для этого начального периода ОП характерна гиповолемия, парез кишечника, асцит, почечная недостаточность. Почти у половины больных регистрируется гипоксемия вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) разной степени тяжести [6]. Поздняя фаза начинается через две недели от начала заболевания, она связана с некрозом поджелудочной железы и развитием инфекционных осложнений, таких как флегмона забрюшинного пространства [7].

Последний международный протокол лечения ОП и консенсус международной рабочей группы экспертов (Майами, 31.10.2012), основанные на данных доказательной медицины, подчеркивают, что в настоящее время отсутствует сколько-нибудь эффективная медикаментозная терапия данного заболевания [5]. Вот далеко не полный перечень лекарств, кстати, весьма популярных у российских врачей, которые абсолютно бесполезны при лечении ОП: атропин, ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, такие как октреотид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты и т.п. Крайне вредны и увеличивают летальность такие методы лечения как голод, промывание желудка холодной водой, плазмаферез.

Кроме эндоскопических интервенций, направленных на удаление камней из желчных протоков (РХПГ, папиллосфинктеротомия), симптоматическая терапия остается краеугольным камнем лечения данного заболевания. Симптоматическая терапия основана на ранней агрессивной инфузационной 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 трансформации отечной формы поражения органа к некротической. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что ишемия в поджелудочной железе в ранней фазе ОП играет важнейшую роль в развитии панкреонекроза [8-10]. Опубликованный в 2006 году мета-анализ всех исследований, посвященных изучению микроциркуляции в поджелудочной железе при ОП, начиная с 1966 по 2005 годы, 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 инфузационной терапии, несмотря на нормализацию центральной гемодинамики [8].

В последнее десятилетие в экспериментальных работах активно изучается возможность грудной эпидуральной блокады демпфировать негативные изменения микроциркуляции при ОП. Грудная эпидуральная анестезия (ГЭА), являясь широко используемым методом анестезиологического обеспечения, особенно эффективна 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]. Применение ГЭА 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 ГЭА при ОП у животных

Основная гипотеза применения ГЭА 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 ГЭА на течение ОП [19-23]. Главные результаты этих исследований заключались в снижении смертности у животных, уменьшении выраженности метаболического ацидоза и апоптоза гепатоцитов, улучшении панкреатической и кишечной перфузии.

В 2006 году Demirag и соавт. [19] впервые показали преимущества ГЭА при тяжелом панкреатите в эксперименте у крыс. Авторы изучали влияние ГЭА на микроциркуляцию в поджелудочной железе с помощью лазер-допплер-флюметрии, КШС и на гистологические изменения в поджелудочной железе. Было выявлено, что микроциркуляторный кровоток в поджелудочной железе после фармакологической индукции ОП снижался практически до нуля. Через пять часов от начала заболевания

гистологическое исследование показало выраженный отек и развитие некроза поджелудочной железы. В группе животных с ГЭА, выполненной в течение первого часа от начала заболевания, микроциркуляторный кровоток быстро восстанавливался, хотя и был ниже от исходного на 30%. Выраженность метаболического ацидоза и микроструктурных повреждений в поджелудочной железе были достоверно ниже в группе с ГЭА. Вывод, который сделали авторы: «эпидуральная анальгезия должна рассматриваться как важный терапевтический метод лечения ОП, позволяющий предотвратить эволюцию от отечной формы заболевания к некротической».

Исследованию функции легких при ОП без ГЭА и с ГЭА посвятили свою экспериментальную работу на крысах S. Lauer 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 ГЭА 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 при проведении ГЭА. Все эти данные свидетельствуют об улучшении механизмов легочной адаптации к воспалению при использовании ГЭА.

В эксперименте на крысах H. Freise и соавт. [2121] животные были рандомизированы на 4 группы (1-ая – ГЭА без ОП, 2-ая – ОП без ГЭА, 3-я – ОП + ГЭА, 4-я - ОП + ГЭА с задержкой на 7 часов после индукции ОП), в которых изучалась перфузия поджелудочной железы и слизистой тонкого кишечника, а также выживаемость в группах. Было выявлено 50% снижение кровотока в артериолах слизистой тонкого кишечника сразу после индукции ОП, однако в группах ОП+ГЭА и ОП+ГЭА с задержкой на 7 часов кровоток был восстановлен. В эксперименте также измерялась плазменная концентрация IL-6. Авторы показали значительное снижение уровня данного провоспалительного цитокина в группах с ГЭА. 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 ГЭА, она составила 73% против 33% в группе без ГЭА ($P<0,05$).

Позднее H. Freise и соавт. [22] изучили влияние ГЭА на гепатоциты при экспериментальном тяжелом панкреатите у крыс. С помощью прижизненной микроскопии была изучена печеночная перфузия, а при выводе животных из эксперимента проведен гистопатологический анализ. Выявлено, что ГЭА снижает

повреждение печени даже в некротической фазе ОП за счет значительного уменьшения апоптоза гепатоцитов.

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

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

Использование ГЭА при ОП в клинике

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

Первые публикации, посвященные применению эпидуральной анальгезии при ОП, появились в США в начале 50-х годов 20-го века [26-27]. Авторы отметили хороший анальгетический эффект и уменьшение эпизодов тошноты и рвоты.

В 1969 г. R.A. Browne and E.J. Ashworth привели подробное описание 8 случаев использования длительной эпидуральной анальгезии при ОП. Основанием для применения данной техники явился выраженный болевой синдром, который не купировался высокими дозами (до 800 мг/сут) меперидина (аналог промедола). Продолжительность капельного эпидурального введения 0,5-1% раствора ксилокaina 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. H.C. Niesel и соавт. изучили эффективность эпидуральной блокады у 26 пациентов с ОП (отечная форма заболевания имела место у 60% больных, панкреонекроз – у 40%) [29]. Использовалось фракционное введение по 6-20 мл 0,25% раствора бупивокaina в среднем 3,4 инъекции в сутки. Гипотония регистрировалась у 30% больных и потребовала введения вазопрессоров. Продолжительность эпидуральной анальгезии составила от 1 до 15 дней. У 6 пациентов эпидуральная анальгезия продолжалась во время ИВЛ. Уровень фермента липазы в течение 4-х дней снизился с 8120 до 427 МЕ, а альфаамилазы с 1401 до 143 МЕ. У 16 больных была выполнена ретроградная холангиопанкреатография, у 3 – лапаротомия. Все больные выжили, при этом неврологические осложнения отсутствовали.

Самое большое наблюдение по использованию ГЭА при ОП (121 пациент), опубликованное в PubMed, на сегодняшний день принадлежит A. Bernhardt и соавт. (2002) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.0**]. Авторы использовали фракционное введение в эпидуральное пространство 3-5 мл 0,25% раствора бупивокaina каждые 4-6 часов, 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 зарегистрировано никаких инфекционных и неврологических осложнений. Только у 12% пациентов после инъекций местного анестетика развивалась гипотония, которая потребовала введения вазопрессоров. Данное исследование не носило рандомизированного характера и не ставило целью изучить прогноз пациентов и возможность их ранней мобилизации.

Для оценки целесообразности и безопасности эпидурального обезболивания у тяжелобольных пациентов M. Jabaudon и соавт. в 2012 году впервые в мире провели многоцентровое проспективное исследование [311]. В исследование вошел 121 больной (средний возраст 60 лет), 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 анальгезию, 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 анальгезии отмечались: гипотония в 8% случаев, один случай эпидурального абсцесса (0,8%) на 7 сутки после установки катетера у 34- летней пациентки с травмой, что представляет собой достаточно высокую частоту по сравнению со средними данными встречаемости этого осложнения. В 22% случаев авторы выявили бактериальную колонизацию эпидурального катетера (MRSA, E. Coli). Вывод который сделали исследователи: эпидуральная анальгезия является эффективным и безопасным методом терапии тяжелобольных, однако требуются серьезные рандомизированные контролируемые исследования для составления протокола применения данной техники в палатах интенсивной терапии.

Последнее рандомизированное проспективное пилотное исследование эффективности использования ГЭА при ОП было проведено в Швейцарии [322]. В исследование вошли 35 больных с ОП, госпитализированных в хирургическое отделение университета Женевы в период с 2005 по 2010 гг. Больные с тяжелым ОП ($\text{Ranson} \geq 2$ баллов, КТ-признаки некроза) были разделены на две группы: группа с ГЭА (13 человек) и контрольная группа (22 пациента). В контрольной группе для обезболивания применялись наркотические анальгетики. Для ГЭА использовали 0,1% раствор бупивокaina с фентанилом (2 мкг/мл) со скоростью введения от 5 до 15 мл/ч. Средняя продолжительность ГЭА составила 5,7 дней. При поступлении компьютерный индекс тяжести по Бальтазару был выше в группе с ГЭА ($4,15 \pm 2,54$ против $3,38 \pm 1,75$ в контрольной группе). Целью исследования являлись оценка безопасности длительной ГЭА, 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 ГЭА при ОП является безлопастной 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 ГЭА против 7% в контрольной группе. ГЭА позволила обеспечить лучшее управление болью по сравнению с контрольной группой. Хирургические вмешательства (некрэктомия) были выполнены у 1 пациента в группе с ГЭА и у 4 больных в контрольной группе (7,7% против 18,2%, $P=0,63$). Продолжительность пребывания в стационаре в группах не различалась. Летальные исходы отсутствовали. Это исследование показало, что ГЭА улучшает перфузию поджелудочной железы и является безопасным методом лечения больных с тяжелой формой ОП.

Результаты самого большого в России проспективного исследования (220 пациентов) по использованию ГЭА в комплексной терапии ОП опубликованы в 2015 г. [333]. В исследование включались больные с ОП, которым ГЭА была выполнена в первые 48 часов 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 ГЭА величина внутрибрюшного давления (ВБД) была на 54% меньше по сравнению с больными в контрольной группе ($P<0,05$). В группе больных с ГЭА 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 следующие выводы: больные с ОП, получавшие ГЭА, имели более благоприятное течение острого периода заболевания. Отмечалась отчетливая тенденция к снижению частоты легочных и инфекционных осложнений, внутрибрюшного давления. 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), посвященном анализу использования ГЭА при ОП, авторы поднимают вопросы, которые требуют решения на сегодняшний день: где, в какие сроки от начала заболевания, должен быть установлен эпидуральный катетер? Как долго он должен находиться в эпидуральном пространстве? Какой уровень блока требуется? Какой тип анестетиков следует использовать? [344].

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 [355]. Необходимо как можно более раннее использование ГЭА при ОП. Исходя из существующих экспериментальных и клинических исследований, максимальная эффективность ГЭА (улучшение перфузии в поджелудочной железе) скорее всего, должна быть в первые 24 часа от манифестации заболевания. Однако для этого необходимо определить «терапевтическое окно», когда эффективность ГЭА будет максимальной, когда ее

использование позволит предотвратить переход отечной формы ОП в некротическую. Иными словами, необходимо определить тот временной промежуток от начала ишемии поджелудочной железы до развития панкреонекроза. Хорошо известно, что терапевтическое окно при остром ишемическом инсульте составляет 3-4 часа, в это период использование терапевтических мероприятий, направленных на восстановление церебрального кровотока (системный фибринолиз плюс стентирование), позволяет минимизировать неврологические осложнения [366].

Возможно, что первое рандомизированное проспективное исследование EPIPAN (Epidural Analgesia for Pancreatitis), проводимое во Франции в университете Clermont-Ferrand с 2014 года, результаты которого будут опубликованы в 2017 году, даст ответы на многие вопросы, связанные с использованием ГЭА при ОП [377].

Литература/References

1. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery, Second Edition / Ed. H.G. Beger, A.L. Warshaw, M.W. Bechler, R.A. Kozarek, M.M. Lerch, J.P. Neoptolemos, K. Shiratori, D.C. Whitcomb, B.M. Rau. – Blackwell Publishing Limited, 2008 ISBN: 978-1-405-14664-7.
2. Yadav, D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review / D. Yadav, A.B. Lowenfels // Pancreas. – 2006. – V. 33. – P. 323-330.
3. Fagenholz, P.J. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003 / P.J. Fagenholz, C.F. Castillo, N.S. Harris et al. // Ann Epidemiol. – 2007. – V. 17. – P. 49-74.
4. Dufour, M.C. The epidemiology of alcohol induced pancreatitis / M.C. Dufour, M.D. Adamson // Pancreas. – 2003. – V. 27. – P. 286-290.
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). – P. 1-15.
6. Frossard, J.-L. Acute pancreatitis / J.-L. Frossard, M.L. Steer, C.M. Pastor // Lancet. – 2008. – № 371 (9607). – P. 143-152.
7. Tenner, S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S.S. Vege // Am J Gastroenterol. – 2013. – № 108 (9). – P. 1400-1416.
8. Klar, E. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy / E. Klar, K. Messmer, A.L. Warshaw, C. Herfarth // Br J Surg. – 1990. – № 77 (11). – P. 1205-1210.

9. Rusterer, K. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis / K. Rusterer, T. Poschmann, A. Friedemann et al. // Am J Physiol. – 1993. – V. 265. – P. 165-171.
10. Klar, E. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas / E. Klar, W. Schratt, T. Foitzik et al. // Dig Dis Sci. – 1994. – V. 39. – P. 2639-2644.
11. Cuthbertson, C.M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C.M. Cuthbertson, C. Christophi // Br J Surg. – 2006. – № 93 (5). – P. 518-530.
12. Овчинин, А.М. Влияние регионарной анестезии и анальгезии на результаты хирургического лечения / А.М. Овчинин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – № 1. – С. 45-48.
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 / S. Sitkin, A. Ovechkin, V. Silaev, E. Bozova // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2011. – V. 36, № 7. – P. 148.
14. Guay, J. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews / J. Guay, P. Choi, S. Suresh et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – № 25 (1). – CD010108.
15. Pöpping, D.M. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D.M. Pöpping, N. Elia, H.K. Van Aken et al. // Ann Surg. – 2014. – № 259 (6). – P. 1056-1067.
16. Clemente, A. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems / A. Clemente, F. Carli // Minerva Anestesiol. – 2008. – № 74 (10). – 549-563.
17. Овчинин, А.М. Продленная эпидуральная анальгезия местными анестетиками в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита и панкреонекроза / А.М. Овчинин, Н.М. Федоровский // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, освежающий курс лекций: 10-й выпуск. – Архангельск, 2005. – С. 230-236.
18. Freise, H. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia / H. Freise, H.K.V. Aken // Br J Anaesth. – 2011. – № 107 (6). – 859-868.
19. Demirag, A.I. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis / A.I. Demirag, C.M. Pastor, P. Morel et al. // World J Gastroenterol. – 2006. – V. 14, № 12 (6). – P. 915-920.

20. Lauer, S. The role of thoracic epidural analgesia in receptor-dependent and receptor-independent pulmonary vasoconstriction in experimental pancreatitis / S. Lauer, H. Freise, L.G. Fischer et al. // Anesth Analg. – 2007. – № 105 (2). – P. 453-459.
21. Freise, H. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats / H. Freise, S. Lauer, S. Anthonsen et al. // Anesthesiology. – 2006. – № 105 (2). – P. 354-359.
22. Freise, H. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis / H. Freise, S. Lauer, E. Konietzny et al. // Anesthesiology. – 2009. – № 111 (6). – P. 1249–1256.
23. Bachmann, K.A. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial // K.A. Bachmann, C.J. Trepte, L. Tomkötter et al. // Crit Care. – 2013. –V. 17. – P. R281.
24. Cassuto, J. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications / J. Cassuto, R. Sinclair, M. Bonderovic // Acta Anaesthesiol Scand. – 2006. – № 50 (3). – P. 265-282.
25. Hino, H. Anesthetic management in a patient with severe acute pancreatitis during pregnancy / H. Hino, K. Nagano, I. Yamanaka et al. // Masui. – 2000. – № 49 (1). – P. 45-48.
26. Orr, R.B. Continuous epidural analgesia in acute pancreatitis / R.B. Orr, K.W. Warren // Lahey Clin Bull. – 1950. – № 6 (7). – P. 204-210.
27. Berk, J.E. The use of fractional epidural block in the management of acute pancreatitis / J.E. Berk, L.W. Krumperman // Am J Med Sci. – 1952. – № 224 (5). – P. 507-513.
28. Browne, R.A. The use of epidural block in acute pancreatitis: a report of eight cases. R.A. Browne, E.J. Ashworth // Can. Anaes. Soc. J. – 1969. – V. 16, № 5. – P. 416-424.
29. Niesel, H.C. Epidural blockade for analgesia and treatment of acute pancreatitis / H.C. Niesel, L. Klimpel, H. Kaiser et al. // Reg Anaesth. – 1991. – № 14 (6). – P. 97-100.
30. Bernhardt, A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis—prospective study of 121 patients // A. Bernhardt, A. Kortgen, H.C. Niesel, A. Goertz // Anaesthesiol Reanim. – 2002. – V. 27. – P. 16-22.
31. Jabaudon, M. Epidural analgesia in the intensive care unit: an observational series of 121 patients / M. Jabaudon et al. // Anaesth Crit Care Pain Med. – 2015. – V. 34. – P. 217-223.
32. Sadowski, S.M. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis / S.M. Sadowski, A. Andres, P. Morel et al. // World J Gastroenterol. – 2015. – № 21 (43). – P. 1248-1256.

33. Фролков, В.В. Продленная эпидуральная блокада в комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита / В.В. Фролков, М.Я. Красносельский, А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – № 1. – С. 38-44.
34. Windisch, O. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? / O. Windisch, C.P. Heidegger, R. Giraud et al. // Crit Care. – 2016. – № 20 (1). – P. 116.
35. Привес, М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. – М.: Медицина, 1974. – 808 с.
36. Rodrigues, F.B. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis / F.B. Rodrigues, J.B. Neves, D. Caldeira et al. / BMJ. – 2016. – V. 353. – P. i1754.
37. Clinical Trials.gov Identifier NCT02126332. Epidural Analgesia for Pancreatitis (Epipan Study).