

З.А. ДУНДАРОВ, В.М. МАЙОРОВ

**СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ**УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Актуальность обсуждаемой проблемы определяют прогрессивно увеличивающееся число больных острым деструктивным панкреатитом, высокая частота развития разнообразных внутрибрюшинных и экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений, закономерно определяющих высокий процент неблагоприятных исходов. К настоящему времени общеизвестен тот факт, что инфицирование очагов деструкции в ПЖ и ППК происходит у 40–70% больных ОДП в различные сроки заболевания. В обзоре представлено обсуждение круга вопросов, связанных с проблемой адекватного и рационального применения антибиотиков при ОДП в зависимости от их пенетрирующей способности в ткань поджелудочной железы. Обсуждаемая проблема приобретает всё большую значимость в связи с активизацией хирургической тактики, невозможностью одномоментной санации всех гнойно-некротических очагов, использованием многоэтапных некрэксеквестрэктомий и программируемых вмешательств, которые являются дополнительным фактором риска нозокомиального инфицирования при ОДП. При назначении антибиотиков следует учитывать то обстоятельство, что успехи современной интенсивной терапии позволили уменьшить летальность в острую фазу панкреатогенного шока, однако при этом возрастает возможность формирования гнойно-септических постнекротических осложнений в позднем периоде течения ОДП. В обзоре рассматриваются показания для двух тактических подходов к применению антибактериальных препаратов – профилактического и лечебного.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, консервативное лечение, антибактериальная терапия

The significance of the discussed problem is determined by progressively increasing number of patients with an acute destructive pancreatitis, high frequency of development of various intraperitoneal and extra-abdominal purulent-septic complications naturally determining high percentage of unfavorable outcomes. The fact that infecting of destruction foci in the pancreas and parapancreatic tissue occurs in 40-70% of patients with ADP in different terms of this disorder is well-known now. In the review the discussion of the range of questions is given linked with the problem of an adequate and rational intake of antibiotics at ADP depending on their penetrating capability in the pancreas tissue. The discussed problem gains more significance because of surgical tactics activation, of impossibility of single-stage sanitation of all purulent-necrotic foci, of using many-stage necrsequestrectomies and programmed interventions which are an additional risk factor of nosocomial infecting at ADP. On prescribing antibiotics one should take into consideration the circumstance that successes of a modern intensive therapy have permitted to decrease lethality in the acute phase of the pancreatogenic shock; however the possibility of purulent-septic post-necrotic complications development of the late period of ADP evolution increases in this case. The indications for two tactics approaches to antibacterial preparations use – preventive and medical – are studied in the review.

Keywords: acute destructive pancreatitis, conservative treatment, antibacterial therapy

Введение

Актуальность обсуждаемой проблемы определяют прогрессивно увеличивающе-

еся число больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП), высокая частота развития разнообразных внутрибрюшинных и экстраабдоминальных гнойно-септических

осложнений, закономерно определяющих высокий процент неблагоприятных исходов [1, 2, 3, 4]. Обсуждение круга вопросов, связанных с проблемой адекватного применения антибиотиков при ОДП, приобретает всё большую значимость в связи с активизацией хирургической тактики, невозможностью одномоментной санации всех гнойно-некротических очагов, использованием многоэтапных некрсеквестрэктомий и программируемых вмешательств [5, 6, 7, 8, 9], которые являются дополнительным фактором риска нозокомиального инфицирования при ОДП. Следует учитывать и то обстоятельство, что успехи современной интенсивной терапии позволили уменьшить летальность в острую фазу панкреатогенного шока, однако при этом возросла возможность формирования разнообразных гнойно-септических постнекротических осложнений позднего периода эволюции ОДП [2, 10, 11]. На сегодняшний день в хирургической практике существуют два тактических подхода к применению антибактериальных препаратов – профилактический и лечебный [12, 13, 14].

Профилактическая направленность применения антибактериальных препаратов (АБП) обусловлена высоким риском развития постнекротических септических осложнений. Поэтому АБП при ОДП назначаются эмпирически с момента инициации панкреатической деструкции до контаминации и инфицирования зон деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и парапанкреатической клетчатки (ППК). Эмпирическая терапия предполагает назначение АБП при наличии клинических признаков инфекционного процесса ещё до микробиологического подтверждения, а иногда и в отсутствие таковой возможности для достоверного выявления внутрибрюшинного инфекционного процесса [15, 16]. Как таковой, целенаправленной антибактериальную терапию следует признавать только

при наличии верифицированного тем или иным способом возбудителя хирургической инфекции и определения его чувствительности к АБП, а также при зарегистрированной внутригоспитальной инфекции экстраабдоминальной локализации (желчевыводящие пути, респираторный и мочевыводительный тракт, «катетерная» инфекция) [17, 18].

Такой подход в полной мере распространяется на больных ОДП, поскольку эндогенное и экзогенное инфицирование зон девитализированных тканей ПЖ часто приводит к развитию тяжёлого абдоминального сепсиса. В связи с этим особое значение приобретает профилактическое применение АБП при ОДП до развития инфицированного панкреонекроза (ИПН) [17].

Результаты немногочисленных проспективных рандомизированных исследований последнего времени показали, что профилактическое применение АБП при ОДП клинически обосновано [2, 15, 16]. Это позволило Американскому колледжу гастроэнтерологов в свои рекомендации включить положение о целесообразности как можно более раннего начала антибактериальной терапии при ОДП [17]. Тем не менее, дискуссия о необходимости антибиотико-профилактики при ОДП продолжается до настоящего времени. В частности, P. Varie [18] при анализе литературных данных приходит к выводу о недостаточности информации, касающейся выбора рационального антибактериального режима при ОДП. Важно отметить, что решение этих многочисленных вопросов невозможно без использования критериев доказательной медицины [4, 13, 19, 20]. В настоящем обзоре мы на основании анализа данных современной литературы подвергли анализу различные аспекты этой важной проблемы.

Инфекционные осложнения панкреонекроза и их микробиологическая характеристика

К настоящему времени общеизвестен тот факт, что инфицирование очагов деструкции в ПЖ и ППК происходит у 40–70% больных ОДП в различные сроки заболевания [8, 21, 22, 23, 24, 25]. Доля инфекционных осложнений среди причин смерти больных ОДП достигает 80% [9, 28].

Согласно современным клинико-морфологическим представлениям, основными формами панкреатической инфекции являются инфицированный панкреонекроз и панкреатогенный абсцесс [26, 27]. Эта классификация утверждена на Международном симпозиуме по острому панкреатиту в 1992 г. экспертами из 15 разных стран и в настоящее время широко используется в хирургической практике [29, 30]. Очевидно, что инфицированные формы ОДП и тем более гнойно-воспалительные изменения парапанкреатической зоны являются абсолютным показанием к оперативному лечению. Однако общеизвестен и тот факт, что диагностика инфицированного панкреонекроза (ИПН) и его дифференциальная диагностика со стерильной формой, в большинстве клинических ситуаций весьма затруднены из-за идентичности клинических и лабораторных признаков [28, 31]. Именно поэтому с особой значимостью встает вопрос о целесообразности профилактического применения антибиотиков в асептической стадии процесса [8, 17, 30, 32].

Наличие некротических тканей различной локализации, масштаб некротической и парапанкреатической деструкции, характер редуцированного кровоснабжения тканей (синхронный тромбоз сосудов микроциркуляторного русла) определяют благоприятные условия для развития панкреатической инфекции [5, 8, 25, 27, 28, 30, 31]. Максимальная частота развития

инфекции обнаружена в первые 2–3 недели от начала заболевания, хотя инфекционный процесс может иметь место как в более ранние сроки заболевания, так и в сроки более 4 недель [2, 5, 25, 28, 30]. Максимальный уровень летальности (19–40%) при ИПН вследствие разнообразных гнойно-септических осложнений отмечен в течение первых 4 недель от начала заболевания, минимальная летальность (0–8%) – при сроках развития панкреатической инфекции, превышающие 1 месяц [2]. Указанная закономерность позволила Y.M. Zhou et al. считать первые 4 недели заболевания оптимальным сроком проведения антибактериальной терапии [2].

К настоящему времени накоплено достаточно данных микробиологических исследований у больных ИПН. Однако интерпретация этих результатов во многом затруднительна в связи с отсутствием единых стандартов в вопросах классификации ОДП [28, 30]. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений ОДП на основании суммарного анализа литературных источников представлена в таблице 1 [5, 7, 8, 17, 19, 26, 27, 28, 30, 32, 33].

Установлено, что основными возбудителями панкреатической инфекции явля-

Таблица 1

Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреатите

Возбудитель	Частота выделения, %
<i>Escherichia coli</i>	24
<i>Pseudomonas spp.</i>	12
<i>Klebsiella spp.</i>	13
<i>Proteus spp.</i>	6
<i>Citrobacter spp.</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	13
<i>Streptococcus spp.</i>	9
<i>Candida albicans</i>	5
<i>Bacteroides fragilis</i>	6

ются грамотрицательные микроорганизмы, в частности *Escherichia coli* (25–36%), условно-патогенные энтеробактерии (клебсиелла, протей). На этом фоне частота выделения *Enterococcus spp.* составляет 3–40%, а стафилококков – 2–57% [17]. Обращает внимание высокий уровень псевдомонадной, стафилококковой и грибковой инфекции. Анаэробная инфекция выявлена в 15% случаев. Полимикробный характер инфицирования чаще отмечен у больных с панкреатогенными абсцессами, чем при ИПН [2, 6, 8, 12].

Выделение при ИПН микроорганизмов, характерных для колонизационного спектра толстой кишки, послужило основанием для предположения, что микрофлора желудочно-кишечного тракта в условиях его пареза и повреждения барьерной функции является одним из основных источников инфицирования девитализированной ткани ПЖ при ИПН [34, 35]. Это положение было подтверждено в ряде экспериментальных исследований на модели деструктивного панкреатита и явилось основанием для применения методики селективной деконтаминации кишечника у больных ОДП [35, 36]. Однако апробация этой методики в клинике показала отсутствие доказательных данных по уменьшению гнойных осложнений у больных ОДП по сравнению с группой больных, не получавших антибактериальные препараты [36, 37, 38].

Показано, что транслокация микрофлоры в очаги некроза может происходить трансмурально (трансперитонеально), гематогенным и контактным путём из двенадцатиперстной кишки или билиарного дерева [36, 37, 38, 39, 40]. Кроме того, процессы транслокации кишечной микрофлоры играют важную роль в патогенезе экстраабдоминальных осложнений ОДП, в частности полиорганной недостаточности. Это подтверждено в работах, свидетель-

ствующих о высоком уровне системной бактериотоксинемии при развитии полиорганной дисфункции у больных ОДП [27, 28, 40]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными причины столь массивной транслокации, морфологические предпосылки со стороны стенки кишечника и эффективные методы её профилактики [41, 42].

Данные микробиологических исследований при ИПН являются основой для выбора антибактериальных препаратов, спектр действия которых должен воздействовать на различные грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Это соответствует выбору эмпирического режима антибактериальной терапии при панкреонекрозе [33, 36]. Однако эффективность антибактериальной терапии определяется не только микробиологической характеристикой препарата, но и его способностью проникать в ткань ПЖ и ППК. Кроме того, вопрос селективной деконтаминации кишечника как метода профилактики инфекционных осложнений ОДП представляется изученным не в полной мере [41, 42].

Пенетрация антибактериальных препаратов в поджелудочную железу.

В зависимости от различной пенетрирующей способности в ткани поджелудочной железы выделяют три группы антибактериальных препаратов (таблица 2) [17, 21].

Однако концентрация антибактериального препарата в ПЖ зависит как от степени морфологических изменений, так и от нарушений капиллярного кровотока в органе [42]. Так, при экспериментальном панкреатите показано, что достаточно высокая концентрация карбапенемового антибиотика имипенема в тканях железы при отёчном панкреатите по мере прогрессирования процесса уменьшается до уровня ниже бактерицидной. Концентрация цефо-

Пенетрация АБП в ткани ПЖ после внутривенного введения

Группа	Концентрация	Препараты
А	Не достигает МПК для большинства возбудителей	Аминогликозиды, аминопенициллины, цефалоспорины I поколения
В	Достигает МПК для некоторых возбудителей	Мезлоциллин, пиперациллин, цефалоспорины III поколения (цефтизоксим, цефотаксим, цефтазидим)
С	Достигает МПК для большинства возбудителей	Фторхинолоны, карбапенемы

таксима даже в стадии отёка поджелудочной железы крайне низкая. Хотя в некротических тканях у больных ИПН были обнаружены все апробированные антибактериальные препараты, только концентрация пefлоксацина и метронидазола превышала минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для наиболее часто идентифицируемой микрофлоры. При этом концентрация мезлоциллина и имипенема может быть повышена при повторном введении. Концентрация цефтазидима достигает достаточного уровня как в жизнеспособной ткани ПЖ, так и в очагах ИПН [17, 21, 43]. Очевидным представляется исключение из терапевтического арсенала препаратов, не обладающих достаточным пенетрирующим потенциалом.

Антибактериальная профилактика при ОДП

Выбор антибактериального препарата для профилактики инфицированных форм ОДП определяется стандартными требованиями, предъявляемыми к рациональной антибиотикотерапии. Таковыми условиями являются: адекватная пенетрация в жизнеспособные ткани поджелудочной железы и очаги некротического поражения, включая ткани забрюшинного пространства; эффективность в отношении большинства наиболее часто идентифицируемых микроорганизмов при панкреатогенной инфекции; рациональное соотношение стоимости и эффективности препарата; минимальные

побочные реакции [2]. В соответствии с этими требованиями препаратами выбора при ОДП следует считать цефалоспорины III поколения, пиперациллин, фторхинолоны, карбапенемы и метронидазол [2, 15, 18, 19, 20, 21, 32, 33, 43, 44].

Показанием к назначению АБП при ОДП С. Bassi et al. считают: тяжёлый острый панкреатит; тяжесть состояния больного по шкале Ranson более 3 баллов; наличие двух и более жидкостных объёмных образований или очагов некроза с поражением более 30% паренхимы поджелудочной железы, по данным компьютерной контрастной панкреатотомографии, выполненной в течение 48 ч после госпитализации больного [3].

Особый интерес представляют данные анкетирования панкреатологов Ассоциации хирургов Великобритании и Ирландии, проведённого в 1997 г., по вопросам антибиотикопрофилактики при остром панкреатите [16]. Установлено, что при остром панкреатите антибиотикопрофилактику проводили 88% респондентов. 24% хирургов применяли АБП при всех формах острого панкреатита, хотя известно, что такая терапия не обоснована при абортивных формах острого панкреатита. В остальных наблюдениях выбор АБП был строго обоснован подтверждением прогностически тяжёлого течения заболевания – развитием ОДП. На этом фоне в 72% хирурги отдавали предпочтение цефалоспорином – цефотаксиму и цефтриаксону (III

поколение) цефрадину (I поколение), однако наиболее часто (46%) использовался цефалоспориин II поколения цефуроксим. Комбинированная терапия с применением метронидазола проведена в 48% наблюдений. Ко-амоксиклав использован при остром панкреатите у 13% больных, тогда, как карбапенемы (имипенем и меропенем) – только у 5% больных. Фторхинолоны, гентамицин и аминопенициллины, пиперациллин и пиперациллин/тазобактам применяли одинаково часто – в 2% наблюдений. Длительность терапии определялась на основании традиционных критериев и варьировала от 5 до 7 сут. При этом 11% респондентов сообщили о 54 случаях неблагоприятных реакций на антибактериальную терапию: в 40 случаях – грибковой инфекции, в 6 – псевдомембранозного колита, в 5 – суперинфекции метициллинрезистентным золотистым стафилококком [16].

При выборе цефалоспоринов III поколения следует учитывать определённые различия в активности препаратов этой группы в отношении синегнойной палочки и недостаточную активность против грамположительной микрофлоры. В частности, цефтазидим более активен в отношении псевдомонад, чем цефотаксим. Кроме того, имеются данные, пока не подтверждённые широкими клиническими исследованиями, что цефтриаксон может вызывать образование нерастворимых желчных солей, способствуя тем самым сладжу в желчной системе [17].

По мнению P. Puolakkainen et al. [45], в качестве первоначального режима профилактики при ОДП целесообразно использовать цефуроксим как препарат с «нешироким» спектром действия с доказанной в клинических рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью [44], тогда, как в поздние сроки рекомендовано применение комбинаций пре-

паратов (имипенем + ванкомицин). Такую тактику обосновывают достоверным снижением частоты инфицированных осложнений и летальности, уменьшением риска развития грибковой суперинфекции и приемлемым соотношением стоимость – эффективность [13, 45]. Однако ограниченный спектр антибактериальной активности в отношении псевдомонад, энтерококков и энтеробактера, отсутствие данных о проникновении цефуроксима в ткани поджелудочной железы, окончательно не определённая длительность терапии являются ограничением в применении препарата первоочередного режима антибиотикопрофилактики при ОДП [4].

Ципрофлоксацин и офлоксацин активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas spp.* Вместе с тем их активность в отношении грамположительной и анаэробной микрофлоры недостаточна. Существует мнение, что парентеральные формы ципрофлоксацина слишком дороги, чтобы использовать их как средство профилактики [17]. Мощным антимикробным потенциалом в отношении панкреатической инфекции обладают фторхинолоны, однако H.G. Beger et al. в рандомизированных проспективных исследованиях показали, что при ОДП профилактика имипенемом (по 500 мг 3 раза в сутки) имеет существенные преимущества в плане снижения частоты инфекционных осложнений по сравнению с использованием пепфлоксацина (по 400 мг 2 раза в сутки) [19].

Уреидопенициллины (пиперациллин, мезлоциллин) имеют широкий спектр антибактериальной активности, охватывающий псевдомонады, энтерококковую и анаэробную микрофлору. Вместе с тем, стоимость этих препаратов также высока [17].

Антибиотики карбапенемовой группы (имипенем/циластатин и меропенем) характеризуются широким спектром актив-

ности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов с хорошей пенетрацией даже в некротические ткани поджелудочной железы [15, 19, 32, 33]. Так, ретроспективный анализ результатов лечения 75 больных ОДП показал, что терапия имипенем/циластатином (в/в по 500 мг 3 раза в сутки) сопровождается достоверным снижением частоты инфекционных осложнений с тенденцией к уменьшению летальности по сравнению с контролем [2]. К сожалению, высокая стоимость карбапенемов затрудняет их широкое использование в качестве профилактического средства при деструктивном панкреатите. В отношении анаэробной инфекции хорошо себя зарекомендовал метронидазол, обладающий высокой способностью пенетрации в ткани поджелудочной железы [17, 19, 20].

Во всех клинических работах по этой проблеме показано достоверное снижение общего числа инфекционных осложнений при ОДП и только в двух исследованиях установлено снижение частоты развития панкреатогенной инфекции [2, 17]. Несмотря на снижение числа инфекционных осложнений, антибактериальная профилактика не влияет на сроки развития гнойно-септических осложнений ОДП [2]. При этом только в одной опубликованной работе установлено достоверное снижение летальности в сравниваемых группах больных ОДП [2, 4], в большинстве публикаций отмечена лишь тенденция к её снижению.

Необходимо заметить, что мировой опыт не позволяет сделать окончательные выводы относительно преобладающей эффективности какого-либо из испытанных в клинической практике препаратов для антибактериальной профилактики при ПН [1, 3, 6, 8, 18]. Считается, что оценить эффективность антибактериальной терапии реально возможно только в проспективном

контролируемом и рандомизированном исследовании [17]. Важную роль в правильной оценке эффективности антибиотикопрофилактики играет чёткий отбор больных с обоснованным диагнозом ОДП при условии верификации его клинической формы и обязательной оценки тяжести состояния на основании рекомендуемых шкал (Ranson, Imrie, APACHE II и III) и классификационных систем (Атланта, 1992), что является основой объективной и «доказательной» трактовки полученных результатов [4, 10, 13]. Кроме того, весьма трудную этическую и медицинскую проблему представляет презентация контрольной группы пациентов с ОДП, которым антибактериальная терапия проводиться не будет [2, 17].

Оптимальная длительность применения АБП при ОДП зависит от комплекса факторов, определяющих риск развития панкреатической инфекции: масштаб некротического поражения поджелудочной железы и парапанкреатического пространства, сроки инфицирования «стерильных» тканей от начала заболевания в этих зонах, характер и время хирургического вмешательства [2, 3, 8, 11, 13, 16, 17, 19, 25, 32, 45]. В этой связи длительность лечения широко варьирует – от 5 до 30 сут – и предполагает смену 2–3 антибактериальных режимов [3, 13, 19, 32, 33, 43].

Заключение

Таким образом, сегодня многие вопросы тактики и оценки эффективности антибиотикопрофилактики при ОДП представляются весьма далёкими от окончательного решения и исчерпывающих показаний к применению в клинической практике. Однако имеющиеся в литературе данные позволяют обозначить основные пути снижения риска развития и лечения гнойно-септических осложнений ОДП.

1. Верифицированный клинический диагноз ОДП является бесспорным показанием к назначению АБП, создающих эффективную бактерицидную концентрацию в зоне поражения и действующих на всех этиологически значимых возбудителей. Антибактериальная терапия при ОДП должна продолжаться до полного регресса симптомов системной воспалительной реакции.

2. Немедленная дифференцировка цели назначения антибиотиков при ОДП на профилактическую или лечебную во многих случаях крайне затруднительна, учитывая высокий риск инфицирования некротической поджелудочной железы и сложность верификации микробной инсеминации клинико-лабораторными методами. Учитывая динамику патологического процесса при ОДП (стерильный/инфицированный) и часто многоэтапный характер оперативных вмешательств для эффективной антибактериальной терапии, следует предусмотреть возможность смены нескольких режимов.

3. Нередкое развитие при ОДП тяжёлого абдоминального сепсиса диктует необходимость немедленного назначения АБП с максимальным эффектом и минимальным побочным действием. При этом фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости фармакологического агента.

4. Препаратами выбора как для профилактического, так и лечебного применения являются: карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколений + метронидазол; фторхинолоны + метронидазол; защищенные уридопенициллины (пиперациллин/тазобактам).

5. Данные литературы позволяют считать ОДП фактором риска развития грибковой суперинфекции, что определяет целесообразность включения антифунгальных средств (флуконазол) в программу ле-

чения больных. В заключение следует подчеркнуть, что решение вопроса об эффективной антибиотикопрфилактике при ОДП требует дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Howard, T. J. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis / T. J. Howard, M. B. Temple // *J. Am. Coll. Surg.* 2002. – Vol. 195. – P. 759-767.
- Zhou, Y. M. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis / Y. M. Zhou, Z. L. Xue, Y. M. Li // *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int.* 2005. – Vol. 4. – P. 23-27.
- Bassi, C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / C. Bassi, M. Larvin, E. Villatoro // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – Is. 4. – CD002941.
- Beger, H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann. // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3. – P. 93-101.
- Nordback, I. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single-center randomized study / I. Nordback, J. Sand, R. Saaristo // *J. Gastrointest. Surg.* – 2001. – Vol. 5. – P. 113-118.
- Nathens, A. B. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis / A. B. Nathens, J. R. Curtis, R. J. Beale // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 2524-2536.
- Qamruddin, A. O. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis / A. O. Qamruddin, P. R. Chadwick // *J. Hosp. Infect.* – 2000. – Vol. 44. – P. 245-253.
- Isenmann, R. German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 997-1004.
- Uhl, W. Infections complication pancreatitis: diagnosing, treating, preventing / W. Uhl, R. Isenmann, M. Buchler // *New Horiz.* – 1998. – Vol. 6. – Suppl. 2. – P. 72-79.
- Sharma, V. K. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a metaanalysis / V. K. Sharma, C. W. Howden // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22. – P. 28-31.
- Wilson, P. G. Acute pancreatitis as a model of sepsis / P. G. Wilson, M. Manji, J. P. Neoptolemos // *J. Antimicrob. Chemoter.* – 1998. – Vol. 41. – Suppl. A. – P. 51-63.

12. Cuncha, B. A. Antimicrobial therapy in sepsis. Sepsis and multiorgan failure / B. A. Cuncha, M. V. Gill; eds. A. M. Fein [et al.]. – 1997. – P. 483-492.
13. Glazer, G. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis / G. Glazer, D. V. Mann // *Gut*. – 1998. – Vol. 42. – Suppl. – P. 1-13.
14. Wittmann, D. H. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery / D. H. Wittmann, A. Wittmann-Taylor // *Langenbecks Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 383, N 1. – P. 15-25.
15. Bradley, E. E. III. Surgical treatment of severe acute pancreatitis / E.E. III Bradley // *Abdominal infections: new approaches and management: symposium, California, USA, Oct. 6.* – 1996. – P. 2-3.
16. Powell, J. J. Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland / J. J. Powell, E. Campbell, C. D. Johnson // *Brit. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86, N 3. – P. 320-322.
17. Powell, J. J. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis / J. J. Powell, R. Miles, A. K. Siriwardena // *Brit. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 582-587.
18. Barie, P. S. A critical review of antibiotics profilaxis in severe acute pancreatitis / P. S. Barie // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 172. – Suppl. 6A. – P. 38-43.
19. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. G. Beger [et al.] // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5. – P. 10-19.
20. Manes, G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem / G. Manes, P. G. Rabitti, A. Menchise // *Pancreas*. – 2003. – Vol. 27. – P. 79-83.
21. Drewelow, B. Penetration of ceftazidime into pancreas / B. Drewelow, K. Koch, A. Franke // *Infection*. – 1993. – Vol. 21, N 4. – P. 229-234.
22. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. – New Jersey: Humana Press Inc., 2005. – 349 p.
23. Gianotti, L. Effect of different regimens of gut decontamination on bacterial translocation and mortality in experimental acute pancreatitis / L. Gianotti, R. Munda // *Eur. J. Surg.* – 1995. – Vol. 161, N 2. – P. 85-92.
24. Koch, K. Die Pankreaspenetration von Ofloxacin-eine pilotstudie / K. Koch, B. Drewelow, W. Brinckmann // *Z. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 31, N 100. – P. 587-591.
25. Beger, H. G. Bacterial contamination of pancreatic necrosis / H. G. Beger, R. Bittner, M. Buchler // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 91, N 2. – P. 433-438.
26. Bradley, E. L. III. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis / E. L. III. Bradley // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1993. – Vol. 177, N 3. – P. 215-222.
27. Rattner, D. W. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection / D. W. Rattner, D. A. Legermate // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol. 163, N 1. – P. 105-110.
28. Lumsden, A. Secondary pancreatic infection / A. Lumsden, E. L. III. Bradley // *Surg. Gynec.* – 1990. – Vol. 170, N 5. – P. 459-467.
29. Bradley, E. L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. III. Bradley // *Summary of the international symposium on acute pancreatitis.* – Atlanta, 1992. – P. 11-13.
30. Fedorak, I. J. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? / I. J. Fedorak, T. C. Ko, G. Djuricin // *Surgery*. – 1992. – Vol. 112, N 4. – P. 824-831.
31. Olah, A. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate / A. Olah, G. Pardavi, T. Belagyi // *Nutrition*. – 2002. – Vol. 18. – P. 259-262.
32. Bassi, C. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis / C. Bassi, P. Pedersoli, S. Vesentini // *Antimicrob. Agents Chemoter.* – 1994. – Vol. 38. – P. 830-836.
33. Pedersoli, P. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / P. Pedersoli, C. Bassi, S. Vesentini // *Surg. Gynecol. Obstetr.* – 1993. – Vol. 176, N 5. – P. 480-483.
34. Luiten, E. J. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis / E. J. Luiten, W. C. J. Hop, J. F. Lange // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 222. – P. 57-65.
35. Luiten, E. J. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination / E. J. Luiten, W. S. Hop Lange // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25. – P. 811-816.
36. Marotta, F. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of no absorbable antibiotics and lactinol enemas / F. Marotta, T. C. Geng, C. C. Wu // *Digestion*. – 1996. – Vol. 57, N 6. – P. 446-452.
37. Medich, D. S. Pathogenesis of pancreatic sepsis / D. S. Medich, T. K. Lee, M. F. Melhem // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165, N 1. – P. 46-52.
38. Mithofer, K. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis / K. Mithofer, C. Fernandez-del-Castillo // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 232-240.

39. Runkel, N. S. Mechanisms of sepsis in acute pancreatitis in opossums / N. S. Runkel, L. F. Rodriguez, F. G. Moody // Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 169, N 2. – P. 227-232.
40. Runkel, N. S. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis / N. S. Runkel, L. F. Rodriguez, F. G. Moody // J. Surg. Res. – 1991. – Vol. 51, N 1. – P. 18-23.
41. Widdison, A. L. Antimicrobial treatment of pancreatic infection in cats / A. L. Widdison, N. D. Karangia, H. A. Reber // Brit. J. Surg. – 1994. – Vol. 81, N 6. – P. 886-889.
42. Foitzik, T. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis / T. Foitzik, H. J. Hotz, M. Kinzig // Gut. – 1997. – Vol. 40, N 4. – P. 526-30.
43. Delcenserie, R. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis / R. Delcenserie, T. Yzet, J. P. Ducroix // Pancreas. – 1996. – Vol. 13, N 2. – P. 198-201.
44. Sainio, V. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis / V. Sainio, E. Kemppainen, P. Puollakkainen // Lancet. – 1995. – Vol. 346, N 9. – P. 663-667.
45. Puolakkainen, P. Current principles of treatment in acute pancreatitis / P. Puolakkainen, E. Kemppainen, A. Leppanemi // Ann. Chir. Gynecol. – 1998. – Vol. 87, N 3. – P. 200-203.

Адрес для корреспонденции

246500, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Мазурова, д. 109 а, кв. 8,
тел.раб.: + 375 232 78-26-34,
Майоров В.М.

Поступила 13.10.2009 г.