

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.37-002.4-085:615.281.9

С. А. Алиев, Э. С. Алиев, Т. И. Омаров, М. Г. Махмудов

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кафедра хирургических болезней № 1 (зав. — проф. Н. Ю. Байрамов), Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, антибиотики, антибактериальные препараты, антибактериальная терапия

Инфицированный панкреонекроз (ИПН) является одной из наиболее тяжёлых форм панкреатитассоциированных инфекций, который характеризуется микробной инвазией в некротизированные участки поджелудочной железы (ПЖ), парапанкреатической и забрюшинной клетчатки, сопровождается инфекционно-токсическим шоком, бактериальной токсемией, сепсисом и полиорганной дисфункцией [5, 11, 18, 24]. Инфицирование некротизированных очагов происходит за счёт транслокации бактерий из просвета кишки в результате нарушения защитного барьера слизистой оболочки и проницаемости стенки кишки для микроорганизмов. Последнее обусловлено панкреатогенной токсемией, воздействием медиаторов воспаления на нервно-мышечный аппарат кишки и нарушением микроциркуляции в её стенке. ИПН может развиваться в сроки от 3 сут до 8 нед после появления первых клинических симптомов острого деструктивного панкреатита. Однако в большинстве случаев он диагностируется в течение первых 2–3 нед от начала заболевания [7, 18, 46, 50, 55].

ИПН является патоморфологическим субстратом для развития тяжёлых гнойно-септических осложнений (абсцесс ПЖ, флегмона забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит) и сепсиса. По данным литературы, частота ИПН в структуре деструктивных форм острого панкреатита (ОП) колеблется в пределах от 21 до 75% [9, 12, 13, 28, 59], при этом летальность варьирует от 10 до

56,5% [1, 8, 19, 24]. Доказано, что если летальность при стерильном панкреонекрозе обычно не превышает 15% [18], то при ИПН она достигает более высоких значений и составляет 30–85,7% [6, 13, 25, 42, 52]. Летальность после хирургического лечения ИПН достигает 46,4%, уровень которой прямо коррелирует со степенью поражения паренхимы ПЖ и парапанкреатической клетчатки [27].

Согласно современной концепции патогенеза сепсиса и в соответствии с решением Чикагской Согласительной конференции (1991 г.), ИПН является одной из нозологических причин абдоминального хирургического сепсиса. Панкреатогенная разновидность абдоминального сепсиса, как наиболее тяжёлая форма проявления ИПН, развивается в случаях инфицирования масштабных (крупноочаговых, субтотальных и тотальных) форм панкреонекроза, характеризуется тяжёлым клиническим течением, сопровождается системной воспалительной реакцией организма, полиорганной недостаточностью и высокой летальностью [2, 10, 15, 21, 37].

По данным большинства исследователей, спектр возбудителей гнойно-септических осложнений, выделяемых у больных с ИПН, полиморфный и представлен преимущественно полирезистентными бактериями семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококками, а также группой бактериодов (*Bacteriodes* spp.) [18, 22, 31, 41, 43, 46]. ИПН часто имеет полимикробную этиологию и вызывается ассоциациями аэробных и анаэробных микроорганизмов

Сведения об авторах:

Алиев Садаг Агалар оглы, Алиев Эмиль Садаг оглы (e-mail: emil-aliyev_85@mail.ru),

Омаров Тарйел Искендер оглы (e-mail: taryel-omerov@rambler.ru), Махмудов Махир Гюмрах оглы (e-mail: drmahir_1976@yahoo.com), кафедра хирургических болезней № 1, Азербайджанский медицинский университет, AZ 1007, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

(*Bacteriodes* spp. и клостридии). В последнее время у пациентов с ИПН всё чаще выявляются *Candida* spp., *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки [31, 43, 45, 58]. Необходимо отметить, что присутствие *Candida* spp. у больных с ИПН ассоциируется с высокой частотой системных осложнений и летальных исходов [43, 50].

Лечение ИПН до сих пор продолжает оставаться одним из сложных и нерешённых вопросов абдоминальной хирургии. Актуальность проблемы объясняется следующими факторами: 1) в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости отмечается заметная тенденция к росту деструктивных и осложнённых форм ОП; 2) до настоящего времени не разработана единая стратегия лечения ИПН; 3) отсутствует стандартизированный протокол консервативной терапии; 4) существующие рекомендации по применению в качестве профилактических и лечебных схем антибактериальных препаратов носят противоречивый характер; 5) низкая клиническая эффективность большинства антибактериальных препаратов, существующих на фармацевтическом рынке, создаёт сложность в подборе оптимальной схемы комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) с учётом принципа деэскалации, возможного синергизма и антагонизма, проникновения антимикробных препаратов в ткань ПЖ; 6) отсутствует общепринятая концепция хирургической тактики, не определены чёткие показания к выбору рационального метода и объёма оперативного вмешательства [19, 22–26, 35, 37].

Несмотря на то, что хирургическое лечение ИПН является приоритетным, одним из важнейших составляющих комплексного лечения больных с ИПН является АБТ, ибо исход заболевания и результаты лечения в значительной степени определяются адекватностью применения препаратов антимикробного действия [3, 6, 11, 12, 15, 53]. Несмотря на появление новых поколений антибиотиков и антибактериальных препаратов с широким спектром антимикробного действия, вопросы рациональной антибиотикопрофилактики и АБТ при ИПН пока остаются окончательно нерешёнными. Сложность и трудность в проведении целенаправленной и эффективной этиотропной АБТ, выборе адекватной схемы антибиотиков и антибактериальных препаратов объясняются различными подходами, существующими в эмпирической АБТ, полимикробным характером микробного пейзажа, полирезистентностью микрофлоры, отсутствием в ряде случаев возможности типирования видового состава бактериальной флоры и определения чувствительности

выделенных микроорганизмов к антибиотикам [22, 32, 34, 48].

До сих пор среди хирургов не существует единого мнения относительно превентивной АБТ при ИПН. Некоторые авторы [44, 45] рекомендуют проведение профилактической АБТ пациентам с данными компьютерной томографии о некрозе более чем 30% ткани ПЖ. Клинические наблюдения отдельных хирургов [8], базирующиеся на относительно низкой частоте инфекционных осложнений панкреонекроза (не более 2%), поздних сроках их манифестации, а также на подтверждённой неэффективности превентивной АБТ в случаях, когда риск развития инфекционных осложнений сохраняется длительное время, позволили считать нецелесообразным рутинное назначение антибиотиков с профилактической целью у больных с ИПН. Основным мотивом скептического отношения хирургов к профилактической АБТ являются факты, свидетельствующие о развитии инфекционных осложнений у $1/3$ больных, которым были назначены антибиотики широкого диапазона действия, проникающие в ткань ПЖ и имеющие адекватный спектр активности против микроорганизмов, обычно выделяемых при ИПН. С другой стороны — установлено, что с увеличением использования антибиотиков происходит смена возбудителей гнойно-септических осложнений от преобладающих грамотрицательных бактерий к более частому выявлению грамположительных спустя 2–3 нед от начала профилактической АБТ [41, 42]. Трудность объективной оценки эффективности профилактического назначения антибиотиков при ИПН связана с разнородностью структуры больных с ОП, различными критериями, определяющими выбор эффективных антимикробных препаратов, оптимальной схемы и продолжительности АБТ [8, 9, 14]. Общеизвестным считается, что выбор антимикробных препаратов для лечения и профилактики ИПН, в первую очередь, должен основываться на результатах бактериологического или культурального исследования с учётом видового состава микроорганизмов, наиболее часто выделяемых при ИПН, и степени проникновения препаратов в ткань или секрет ПЖ. Результатами ряда исследований, проведённых в последние годы, определена степень проникновения (органо-тропность) различных антибиотиков в ткань ПЖ [20, 30, 34, 36, 38, 39]. Критериями, определяющими эффективность эмпирической АБТ, считаются минимальная ингибирующая концентрация антибиотиков для большинства микроорганизмов, являющихся этиологически значимыми возбу-

телями гнойно-септических осложнений при ИПН, снижение частоты гнойно-септических осложнений, числа проводимых операций и летальных исходов. Экспериментальными и клиническими исследованиями последних десятилетий установлено, что такие препараты как «Пиперациллин», «Цефтизоксим», «Цефотаксим», «Ципрофлоксацин», «Офлоксацин» и «Имипенем» создают оптимальные тканевые концентрации, которые превышают значения минимальной подавляющей (ингибирующей) концентрации для большинства возбудителей ИПН [36]. В противоположность этому J.Trudel и соавт. [57] в экспериментах на собаках показали, что такие препараты как «Ампициллин», «Цефазолин» и «Гентамицин» не обеспечивают терапевтические концентрации в ПЖ ни в норме, ни при воспалении.

Большинство авторов [16–19, 22, 23, 25, 33] солидарны в том, что АБТ при ИПН, осложнённым развитием отграниченного или диффузного перитонита, образованием абсцессов и(или) флегмоны забрюшинного пространства, требует особого подхода к проведению эмпирической АБТ. Назначаемые антибиотики должны хорошо проникать в ткань ПЖ, накапливаться в высокой концентрации в полости абсцессов, перитонеальном экссудате и забрюшинной клетчатке и быть активными в отношении кишечной палочки и анаэробных микроорганизмов — основных патогенных форм возбудителей, высеваемых из очагов инфицированного некроза. Многие авторы предпочитают отдавать хорошо зарекомендовавшим себя комбинациям аминогликозидов с антианаэробными препаратами или цефалоспоринов с антианаэробными препаратами. Этот принцип двойного воздействия на аэробно-анаэробные микроорганизмы стал «золотым стандартом» в лечении больных с ИПН. По мнению Ю.С.Винника и соавт. [4], диагноз панкреонекроза является абсолютным показанием к назначению превентивной АБТ. Авторы считают, что основным требованием, предъявляемым к антибактериальным препаратам для системной антибиотикотерапии, является воздействие назначаемых антибиотиков на весь спектр возможных аэробных и анаэробных, грамотрицательных и грамположительных возбудителей панкреатит-ассоциирующей инфекции, а также способность селективно проникать в ткань ПЖ через гемато-панкреатический барьер [20, 23, 24].

Результатами экспериментальных исследований, проведённых ещё в середине 90-х годов XX в., были выявлены преимущества превентивного назначения антимикробных препаратов при тяжёлых формах ИПН [40, 48, 60]. Учитывая,

что одним из наиболее вероятных путей инфицирования панкреонекроза является бактериальная транслокация из кишечника, ряд авторов [39] провели сравнительное исследование эффективности селективной деконтаминации кишечника (пероральные антибиотики и цефотаксим внутривенно), монотерапии пероральными антибиотиками, цефотаксимом и имипенемом у крыс с индуцированным ИПН. Авторами установлено, что концентрация бактерий в ткани ПЖ через 96 ч после индукции ИПН снижалась у крыс, которым проводилась селективная деконтаминация кишечника и монотерапия имипенемом. Пероральное назначение антибиотиков и монотерапия цефотаксимом не способствовали изменению спектра микробного пейзажа. Эффективность селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в сочетании с традиционной АБТ (цефотаксим внутривенно) доказана проспективным рандомизированным сравнительным клиническим исследованием E.J.Luiten и соавт. [47]. По данным авторов, селективная деконтаминация ЖКТ в сочетании с АБТ способствует достоверному снижению частоты летальных исходов и числа оперативных вмешательств, в то время как статистически значимых различий летальности в исследуемой группе и контрольной, получившей только стандартную терапию, выявлено не было. Аналогичные результаты были получены в рандомизированных клинических исследованиях других авторов [33, 54]. Однако невыясненным остаётся вопрос, явились ли полученные результаты следствием внутривенного использования антибиотиков или деконтаминации ЖКТ. В последние годы большое внимание привлекают такие методы профилактики инфицирования как энтеральный лаваж и энтеральное зондовое питание, применяемые в максимально ранние сроки заболевания [7].

По данным A.Widdison и соавт. [60], внутримышечное введение цефотаксима способствует предотвращению развития инфекционных осложнений у кошек с тяжёлым панкреонекрозом, индуцированным путём инокуляции в проток ПЖ культуры *Escherichia coli*. Ранними клиническими исследованиями, проводимыми с целью изучения эффективности различных режимов АБТ у больных с ИПН, не выявлено преимущество какого-либо антибиотика для «профилактического» назначения, что диктует необходимость дополнительных проспективных рандомизированных исследований.

Результаты многоцентрового клинического исследования P.Pederzoli и соавт. [51] свидетельствуют о значительном снижении частоты инфицирования участков некроза при раннем

назначении АБТ у больных с верифицированным диагнозом ИПН. В этом исследовании 74 пациента с деструктивными формами ОП из 6 различных центров рандомизированы в 2 группы: одна группа получала (внутривенно) антибиотик из карбапенемов (имипенем/циластатин), другая — плацебо. При этом авторами не было получено статистически значимых различий между обеими группами в уровне летальности (7% против 12%). Также не было выявлено достоверное различие в количестве больных, требовавших оперативного лечения, и в частоте развития таких системных осложнений, как полиорганная недостаточность. Однако по результатам рандомизированного исследования установлено, что пациентов, которых лечили пefлоксацином, частота развития инфекционных осложнений в очаге некроза была значительно выше, чем у тех, которым назначали имипенем, циластатин (34 и 10% соответственно) [33]. Двойным слепым контролируемым исследованием R.Isenmann и соавт. [44], основанном на сравнительном анализе результатов антибиотикопрофилактики с использованием ципрофлоксацина в комбинации с метронидазолом у 114 пациентов с ИПН и плацебо, не выявлено статистически значимых различий в частоте развития системных осложнений и уровне летальности. В то же время, по данным авторов, инфекционные осложнения, полиорганная дисфункция, сепсис или синдром системной воспалительной реакции организма развились только у 28% пациентов, которые получали антибиотики, по сравнению с 46% в группе плацебо. Результатами ряда рандомизированных контролируемых клинических исследований, проводимых в последние годы, доказаны преимущества раннего назначения профилактической АБТ у больных с тяжёлым деструктивным ОП [33, 38, 49, 54, 56].

По данным С. Bassi и соавт. [34], наименьшей степенью проникновения в ткань ПЖ обладают аминогликозиды — гентамицин, амикацин (13%). Наиболее высокой тканевой концентрации достигают пefлоксацин (89%) и метронидазол (99%). По данным многих авторов [30, 38, 39, 57], такие препараты как «Клиндамицин», «Хлорамфеникол», «Метронидазол», «Цефепим» и «Цефтриаксон» достигают адекватных концентраций в ткани ПЖ. По мнению Э.П.Деллинджера [8], профилактическая АБТ показана только в случаях лабораторно верифицированной инфекции или при наличии показаний к оперативному вмешательству по поводу подтверждённого ИПН. Автор считает, что эмпирическое назначение антимикробных препаратов должно проводиться с учётом этиологической структуры ИПН и локальных

данных об антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей гнойно-септических осложнений. В дальнейшем АБТ корректируется с учётом результатов культурального исследования и определения чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. В качестве препаратов выбора автор рекомендует использовать карбапенемы, комбинации цефалоспоринов третьего-четвёртого поколений или ципрофлоксацина с метронидазолом или клиндамином, а также ингибиторзащищенные β -лактамы. Однако, по мнению автора, клиническая значимость выявленных фармакокинетических параметров большинства антибиотиков и антимикробных препаратов, используемых в практике, остается неизвестной. В настоящее время отсутствуют данные, которые бы продемонстрировали корреляцию между достигаемыми в ткани ПЖ терапевтическими концентрациями различных антибиотиков и их клинической эффективностью у больных с ИПН.

На основании опыта лечения 116 больных с ИПН Д.Ю.Рязанов и соавт. [22] считают, что простое изучение исходов лечения с применением разных схем АБТ не позволяет решить указанную задачу, поскольку при таком подходе невозможно учесть многообразие различных компонентов лечения и исход заболевания. При изучении авторами видового состава микрофлоры у 85,9% больных возбудители верифицированы, при этом этиологически значимые штаммы грамположительных микроорганизмов выявлены в 62,7%, грамотрицательных — в 37,3% наблюдений, причём в ассоциации — у 28,3% больных. Спектр грамположительных микроорганизмов был представлен различными ассоциациями *Staphylococcus aureus* (44,5%), *Enterococcus faecalis* (22,2%), *Staphylococcus epidermidis* (11,1%), *Streptococcus ssp.* (11,1%) *Streptococcus pneumoniae* (11,1%). Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировали *Enterobacter ssp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые высевались одинаково часто — 37,5%. *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* верифицированы также одинаково часто — в 12,5% наблюдений. У 14,1% больных при бактериоскопическом исследовании гноя и инфицированных секвестров ПЖ и забрюшинной клетчатки обнаружены анаэробные микроорганизмы. По данным авторов, наиболее высокую эффективность препаратов для грамположительных микроорганизмов составили: препараты из группы карбапенемов («Меропенем» — 95%, «Имипенем» — 94%); для грамотрицательных: карбапенемы («Меропенем» — 78%), фторхинолоны («Ципрофлоксацин» — 76%) и аминогликозиды

(«Аминокацин»). Анаэробные микроорганизмы проявили высокую чувствительность только к метронидазолу — 82%, имипенему — 69%, клиндамицину — 67%, цефокситину — 66%. На основании результатов 172 микробиологических исследований с определением чувствительности к антибактериальным препаратам с помощью стандартизированных наборов, авторами предложены оптимальные схемы комбинированной системной эмпирической антибактериальной терапии с учётом возможного синергизма и антагонизма, проникновения в ткань ПЖ, риска побочных эффектов препаратов. Анализ терапевтической эффективности антибактериальных препаратов показал, что ни один из проведённых в исследовании не имеет 100% активности в отношении микроорганизмов. Наиболее эффективными являются карбапенемы, цефалоспорины второго, третьего и четвёртого поколений, фторхинолоны, аминогликозиды третьего поколения. Авторы считают, что в настоящее время нельзя рекомендовать лечение больных с ИПН в режиме монотерапии, необходимо применение комбинированной бактериальной терапии, достоверно снижающей уровень летальности. Проведение комбинированной антибактериальной терапии в комплексном лечении больных с ИПН позволило авторам снизить летальность в 1,5 раза. Перспективным представляется дальнейшее исследование видового состава микрофлоры у больных с ИПН с проведением лабораторного мониторинга.

Ряд авторов [13] при ИПН до получения результатов микробиологического исследования рекомендуют проводить стартовую эмпирическую АБТ по принципам дэскалационной терапии меропенемом (3 г/сут) в комбинации с ванкомицином (2 г/сут) с последующим переходом к антибиотикам более узкого спектра действия в зависимости от чувствительности верифицированных микроорганизмов. Для достижения высокой терапевтической эффективности авторы рекомендуют интрааортальное введение антибактериальных препаратов. Комбинированная АБТ, проводимая авторами, включала в себя цефалоспорины третьего поколения в максимальных (до 8 г/сут) дозировках в сочетании с аминогликозидами и метронидазолом.

Учитывая, что основным источником инфекции при деструктивном ОП является микробная флора билиарного тракта, Ю.А.Нестеренко и соавт. [18, 19] считают целесообразным применение полусинтетических пенициллинов и препаратов, оказывающих высокое терапевтическое действие. Авторами у 387 больных проведено 710 микробиологических исследований, при кото-

рых получено 393 положительных посева (55,4%). Монокультура выделена в 305 случаях (77,6%) и ассоциации — в 88 (22,4%). Авторы чаще верифицировали *Klebsiella pneumoniae* (16,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (23,1%), *Escherichia coli* (16,9%), *Staphylococcus aureus* (9,2%). При бактериологическом исследовании перитонеального экссудата авторами получена разнообразная микрофлора: кишечная палочка — в 50,6%, кокковая флора — в 42,8%, синегнойная палочка — в 3,8% случаев. Чувствительность к канамицину кишечной палочки выявлена в 6,6% случаев, кокковой флоры — в 36%, синегнойной палочки — в 30%. К гентамицину кишечная палочка была чувствительна в 97% случаев, кокковая флора — в 90%, синегнойная палочка — в 100%. С профилактической целью авторы рекомендуют применение антибиотиков из группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин). Результатами исследований этих авторов доказана высокая эффективность канамицина, что определено его более диффузной способностью проникновения в ткань ПЖ и жидкостные секторы организма, а также в очаги инфекции. В своей практике авторы отдают предпочтение цефалоспорином третьего–четвёртого поколения, карбапенемам и фторхинолонам. Авторы часто используют сочетание цефалоспоринов (цефопин 60 мг на 1 кг массы тела, кефзол 50 мг на 1 кг массы тела 3 раза в сут) с гентамицином (40–80 мг 3 раза в сутки). Ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам позволил авторам выбрать препараты для профилактического применения уже с момента начала комплексного консервативного лечения больных с панкреонекрозом. В клинике база данных создана и обработана при помощи компьютерной программы «Система микробиологического мониторинга» — «Микроб».

В.С.Савельев и соавт. [23, 24] рациональным вариантом антибиотикопрофилактики и АБТ считают использование цефалоспоринов четвёртого поколения, фторхинолонов, цефалоспоринов третьего поколения в комбинации с метронидазолом до полного регресса симптомов системной воспалительной реакции.

Ю.Л.Шевченко и соавт. [29] с целью профилактики гнойных осложнений деструктивного ОП рекомендуют фторхинолоны в сочетании с метронидазолом, при появлении признаков инфицирования очагов некроза применяют цефалоспорины третьего поколения в комбинации с препаратами из группы карбапенемов (имипенем, меропенем).

И.В.Гусак и соавт. [7] рекомендуют следующую схему эмпирической АБТ: цефалоспорины третьего-четвёртого поколения (цефтазидим, цефепим) или защищенный аминопенициллин (пиперациллин/тазобактам) + аминогликозид (амикацин)+антианаэроб (метронидазол); карбапенем (тиенам, меронем); фторхинолон третьего-четвёртого поколения (левофлоксацин, гатифлоксацин)+антианаэроб (метронидазол). По мнению авторов, диапазон антимикробного спектра новых фторхинолонов и незначительный уровень резистентности микроорганизмов к этим препаратам позволяют использовать их даже в качестве монотерапии (наравне с карбапенемами), что обеспечивает не только клиническое, но и фармакоэкономическое преимущество данной схемы.

Таким образом, приведённые данные литературы, как бы ни были они фрагментарны, свидетельствуют, что превентивная АБТ, предусматривающая раннее назначение антимикробных препаратов с учётом чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам, биодоступности антибактериальных препаратов в очаг инфицированного некроза, с использованием оптимальных доз, сроков, продолжительности, путей введения препаратов, являясь неотъемлемым фрагментом системы мероприятий по профилактике гнойно-септических осложнений панкреонекроза, способствует снижению их частоты и уровня летальности и должна быть принята в качестве обязательного компонента комплексного лечения больных с ИПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Балныков С.И., Петренко Т.Ф. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом // Хирургия. 2010. № 3. С. 37–40.
- Бахтин В.А., Янченко В.А., Коротаев П.Н., Чикишев С.Л. Панкреатогенный абдоминальный сепсис // Труды Междунар. хир. конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов н/Д, 2005. С. 50.
- Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Рыбаков Г.С. и др. Антибактериальная терапия в лечении деструктивного панкреатита // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 21–22.
- Винник Ю. С., Миллер С.В., Теплякова О.В. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирование течения деструктивных форм острого панкреатита // Вестн. хир. 2009. № 6. С. 16–20.
- Галимзянов Ф.В. Панкреатогенные флегмоны забрюшинной клетчатки // Вестн. хир. 2005. № 5. С. 30–34.
- Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Цыденжанов Е.Ц. и др. Тактика антибактериальной профилактики при панкреонекрозе // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 33–34.
- Гусак И.В., Иванова Ю.В., Смачило Р.М. и др. Комплексное лечение больных деструктивным панкреатитом // Українськ. хіміотерапевтич. журн. 2010. № 1–2 (23). С. 19–21.
- Деллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. 2003. № 2. С. 108–118.
- Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. и др. Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений панкреонекроза // Труды Междунар. хир. конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов н/Д, 2005. С. 65.
- Красильников Д.М., Абдулханов А.В., Бородин М.А. Оптимизация хирургического лечения больных панкреонекрозом // Анналы хир. гепатол. 2011. № 1. С. 66–71.
- Кригер А.Г., Владимиров В.Г., Андрейцев И.Л. и др. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки // Хирургия. 2004. № 2. С. 18–22.
- Лубянский В.Г., Карпенко А.А., Кузнецов Г.Л. и др. Лечение и профилактика инфицированных форм и осложнений панкреонекроза с применением регионарной внутриартериальной инфузии // Вестн. хир. 2003. № 5. С. 69–74.
- Луганов Ю.В., Островская Н.Е., Ягубова В.А., Шкиря К.С. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза // Российск. мед. журн. 2005. № 27. С. 7–12.
- Маслов Ю.Н., Субботин А.В., Пономарев А.Ю., Пашковская О.В. Совершенствование местной антимикробной терапии при инфицированном панкреонекрозе // Труды Междунар. хир. конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов н/Д, 2005. С. 82.
- Миронов В.И., Шелест П.В., Фролов А.П. Комплексное лечение инфицированного панкреонекроза // Там же. С. 83.
- Михайлуков С.В., Иманалиев М.Р. Принципы лечения больных с гнойными осложнениями панкреонекроза // Российск. мед. журн. 1996. № 2. С. 29–32.
- Михайлуков С.В., Моисеенкова Е.В., Смирнова Н.А. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза // Клин. лаб. диагностика. 2010. № 11. С. 3–7.
- Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлуков С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: Бином-Пресс, 2004. С. 182–185.
- Нестеренко Ю.А., Михайлуков С.В., Пронин Р.Ю. и др. Лечение гнойных осложнений панкреонекроза // Материалы Третьего конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. М., 2001. С. 117–118.
- Овчинников А.И., Смирнов А.А., Голиков А.В. и др. Профилактика гнойно-септических осложнений при панкреонекрозе с тяжёлым течением // Труды Междунар. хир. конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов н/Д, 2005. С. 85–86.
- Рыбаков Г.С., Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Халидов О.Х. Панкреатогенный сепсис // Там же. С. 90.
- Рязанов Д.Ю., Поталов С.А., Голдовский Б.М. Антибактериальная терапия инфицированного острого панкреатита // Медицина неотложных состояний. 2012. № 2. С. 1–7.
- Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Комплексное лечение панкреонекроза (дискуссия) // Анналы хир. гепатол. 2000. № 5. С. 61–66.
- Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы // Анналы хир. 2003. № 1. С. 12–19.
- Саенко В.Ф., Андреев С.А. Антибактериальная терапия панкреонекроза // Клініч. хір. 2001. № 3. С. 5–10.
- Саенко В.Ф., Ломоносов С.П., Зубков В.И. Антибактериальная терапия больных с инфицированным некротическим панкреатитом // Клініч. хір. 2002. № 8. С. 5–8.
- Сандаков П.Я., Самарцев В.А., Минеев Д.А., Попов А.В. Оптимизация диагностики и хирургического лечения деструктивного панкреатита // Эндоскоп. хир. 2013. № 15. С. 3–10.

28. Султанов А.С., Тупчиев М.И., Абдулатипов Д.Г., Магомедов Х.А. Лечение острого панкреонекроза с гнойно-некротическими осложнениями // Сб. науч. трудов Всерос. съезда хирургов и XVII съезда хирургов Дагестана, посвящ. 90-летию чл.-кор. АМН СССР, засл. деят. науки РФ и Дагестана, проф. Р.П. Аскерханова. Махачкала, 2010. Т. 2. С. 51–52.
29. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветиев П.С. и др. Протокол комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания // Хирургия. 2009. № 6. С. 4–9.
30. Adam U., Herms S., Werner U. et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and acute necrotizing pancreatitis // Infection. 2001. Vol. 29. P. 326–331.
31. Aloia T., Solomkin J., Fink A.S. et al. Candida pancreatitis infection: a clinical experience // Am. Surg. 1994. Vol. 60. P. 793–796.
32. Bartholomew M., Barkin J. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis // Gastrointest Endosc. 1996. Vol. 44, № 6. P. 763–764.
33. Bassi C., Falconi M., Talamini G. et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 1513–1517.
34. Bassi C., Pederzoli P., Vesentini S. et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis // Antimicrob. Agents Chemother. 1994. Vol. 38. P. 830–836.
35. Besselink M.G., van Santvoort A.F., Schaapherder A.F. et al. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Feasibility of minimally invasive approaches in patients with infected necrotizing pancreatitis // Br. J. Surg. 2007. Vol. 9. P. 604–608.
36. Buchler M., Malfertheiner P., Friess H. et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics // Gastroenterology. 1992. Vol. 103. P. 1902–1908.
37. Buchler M.W., Gloor M., Muller C.A. et al. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection // Ann. Surg. 2000. Vol. 232, № 5. P. 619–626.
38. Delcenserie R., Dellon-Lozingnes M.P., Yzet T. et al. Pancreatic concentration of cefepime // Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 47. P. 711–713.
39. Drewelow B., Koch K., Otto C. et al. Penetration of ceftrazidime into human pancreas // Infection. 1993. Vol. 21. P. 229–234.
40. Foitzik T., Fernandes-del Castillo C., Ferraro M. et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatitis infection in experimental necrotizing pancreatitis // Ann. Surg. 1995. Vol. 222. P. 179–185.
41. Garg R.K., Khanna S., Bohidar N.P. et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis // J. Gastroenterology Hepatol. 2001. Vol. 16. P. 1055–1059.
42. Gloor B., Muller C.A., Worni M. et al. Pancreatitis infection in severe pancreatitis. The role of fungus und multi resistant organisms // Arch. Surg. 2001. Vol. 136. P. 592–596.
43. Hoerauf A., Hammer S., Muller-Myhosk B., Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality // Crit. Care Med. 1998. Vol. 26. P. 2010–2015.
44. Isenmann R., Runzu M., Kron M. et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. P. 997–1004.
45. Isenmann R., Schwarz M., Rau B. et al. Characteristics of infection with Candida Species in patients with necrotizing pancreatitis // World. J. Surg. 2002. Vol. 26. P. 372–376.
46. Laws H.L., Kent R.B. 3rd, Acute pancreatitis: management of complicating infection // Am. Surg. 2000. Vol. 66. P. 145–152.
47. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis // Ann. Surg. 1995. Vol. 222. P. 57–65.
48. Mithofer K., Fernandes-del Castillo C., Ferraro M. et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 232–240.
49. Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis. A single-center randomized study // J. Gastrointest. Surg. 2001. Vol. 5. P. 113–120.
50. Pamruddin A.O., Chadwick P.R. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis // J. Hosp. Infect. 2000. Vol. 44. P. 245–253.
51. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S. et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem // Surg. Gynecol. Obstet. 1993. Vol. 176. P. 480–483.
52. Rau B., Pralle U., Uhl W. et al. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis // J. Am. Coll. Surg. 1995. Vol. 181. P. 279–288.
53. Schwarz M., Isenmann R., Meyer H. et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study // Dtsch. Med. Wochenschr. 1997. Vol. 122. P. 356–361.
54. Sharma V.K., Howden C.W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis // Pancreas. 2000. Vol. 22. P. 28–31.
55. Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1198–1210.
56. Takeda K., Sunamura V., Shibuya K. et al. Role of early continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis // Digestions. 1999. Vol. 60, № 1. P. 9–13.
57. Trudel J., Wittnich C., Brown R. Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis // J. Am. Coll. Surg. 1994. Vol. 178. P. 475–479.
58. Tsui N.C., Zhao E., Miao B. et al. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study // Pancreas. 2009. Vol. 38, № 5. P. 499–502.
59. Werner J., Buchler M.W. Infections complications in necrotizing pancreatitis // Zentralbl. Chir. 2007. Vol. 132, № 5. P. 433–437.
60. Widdison A., Karanjia N., Reber H. Antimicrobial treatment in cats // Br. J. Surg. 1994. Vol. 81. P. 886–889.

Поступила в редакцию 14.04.2014 г.