**Введение:**

Неуклонно увеличивающееся число больных деструктивным панкреатитом, высокая частота разнообразных внутрибрюшинных и экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений определяют актуальность проблемы выбора антибактериальной профилактики и терапии (АПиТ) при панкреонекрозе (ПН). Вопрос о рациональном применении антибиотиков в последние годы приобретает все большую значимость в связи с активизацией хирургической тактики, использованием многократных программных вмешательств. Эти оперативные вмешательства, жизнеспасительные по своей цели, являются дополнительным фактором риска нозокомиального инфицирования при ПН. Следует учитывать и то обстоятельство, что применение современной интенсивной терапии позволило снизить летальность в острую фазу панкреатита (панкреатогенный шок), однако при этом возросла возможность формирования различных гнойно-септических постнекротических осложнений ПН.

На сегодняшний день в хирургической практике существуют два тактических подхода к применению антибактериальных препаратов — профилактический и лечебный.

С профилактической целью антибактериальные препараты назначают больному ПН еще до контаминации и инфицирования зон деструкции в связи с высоким риском развития постнекротических септических осложнений. Эмпирическая терапия предполагает назначение антибиотиков при наличии клинических признаков инфекционного процесса еще до микробиологического подтверждения, а иногда и в отсутствие возможности для достоверного выявления внутрибрюшинного инфекционного процесса. Целенаправленной антибактериальную терапию называют при идентификации возбудителя и определений его чувствительности к антибиотикам, а также при документированной внутригоспитальной инфекции экстраабдоминальной локализации (желчевыводящие пути, респираторный и мочевыделительный тракт, “катетерная” инфекция).

Этот подход к применению антибиотиков в полной мере распространяется на больных ПН, поскольку эндогенное и экзогенное инфицирование нередко приводит к развитию фатального процесса. В связи с этим особое значение приобретает профилактическое применение антибактериальных препаратов при деструктивном панкреатите еще до инфицирования зоны некроза поджелудочной железы и окружающих тканей.

Результаты немногочисленных проспективных рандомизированных исследований последнего десятилетия показали, что профилактическое применение антибактериальных препаратов при ПН клинически обосновано. Это позволило Американскому колледжу гастроэнтерологов в свои рекомендации включить положение о целесообразности как можно более раннего начала антибактериальной терапии при ПН. Тем не менее хирурги продолжают дискуссию о необходимости АПиТ при деструктивных формах панкреатита. В частности, P. Barie при анализе данных литературы приходит к выводу о недостаточности информации, касающейся выбора рационального режима АПиТ при остром панкреатите. С появлением дополнительных экспериментальных и клинических данных о патогенезе панкреатической инфекции, фармакодинамике и фармакокинетике современных антибактериальных препаратов эта проблема в последние годы получила новое развитие. Вместе с тем объективное понимание этой проблемы, несмотря на широко распространенное мнение о необходимости АПиТ практически у каждого больного ПН, имеет существенную практическую значимость, поскольку полипрагмазия — все еще нередкое явление в неотложной панкреатологии. Важно отметить, что решение этих многочисленных вопросов невозможно без привлечения критериев так называемой “доказательной медицины”.

Часть 1. Инфекционные осложнения панкреонекроза и их микробиологическая характеристика.

**1.1. Инфекционные осложнения панкреонекроза.**

Статистические данные свидетельствуют, что инфицирование очагов деструкции в поджелудочной железе и парапанкреатическом пространстве происходит у 40—70% больных ПН в различные сроки заболевания 8. Доля инфекционных осложнений среди причин смерти больных ПН составляет 80%.

По современным представлениям, основными клинико-морфологическими формами панкреатической инфекции являются инфицированный панкреонекроз и панкреатогенный абсцесс. Эта классификация была предложена на Международном симпозиуме по острому панкреатиту в 1992 г. экспертами из 15 разных стран и в настоящее время используется в хирургической практике. Совершенно очевидно, что инфицированные формы ПН и тем более гнойно-воспалительные изменения парапанкреатической зоны являются абсолютным показанием к операции и назначению антибактериальной терапии. Однако своевременная и ранняя диагностика инфицированного ПН и его дифференциация от стерильной формы в большинстве клинических ситуаций затруднены. Именно поэтому встает вопрос о целесообразности профилактического применения антибиотиков даже в фазу “абактериального” процесса.

Благоприятные условия для развития панкреатической инфекции определяются наличием некротических тканей различной локализации, масштабом некротического поражения, характером кровоснабжения тканей (синхронный тромбоз сосудов). Максимальная частота развития инфекции выявлена в первые 2—3 нед. от начала заболевания, хотя инфекционный процесс может иметь место в ранние сроки заболевания, а также в сроки 4 нед и более. Максимальная (19—40%) летальность при ПН вследствие разнообразных гнойно-септических осложнений отмечена в течение первых 4 нед от начала заболевания, минимальная (0—8%) — при сроках развития панкреатической инфекции более 1 мес 9. В этой связи H. Ho и соавт. считают, что оптимальными сроками АПиТ при ПН являются первые 4 нед. от начала заболевания.

**1.2. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений панкреонекроза.**

В настоящее время накоплено много данных микробиологических исследований у больных ПН. Однако эти результаты трудно интерпретировать и сравнивать в связи с отсутствием стандартизации в классификации острого панкреатита. Необходимо отметить, что в ряде работ, посвященных этой проблеме, выделяют такую форму заболевания, как инфицированная псевдокиста, что по морфогенезу в большей степени соответствует локальному инфекционному процессу в поздние сроки развития деструктивного панкреатита.

Микробиологическая характеристика ПН на основании анализа 12 литературных источников (500 больных и 712 идентифицированных микроорганизмов) представлена в табл. 1. Результаты микробиологических исследований свидетельствуют, что видовой состав идентифицируемых микроорганизмов практически идентичен как при инфицированном ПН, так и при панкреатогенном абсцессе.

|  |  |
| --- | --- |
| **Возбудитель** | **Частота выделения, %** |
| Escherichia coli | 24 |
| Pseudomonas spp. | 12 |
| Klebsiella spp. | 13 |
| Proteus spp. | 6 |
| Citrobacter spp. | 1 |
| Serratia spp. | 1 |
| Enterococcus faecalis | 8 |
| Acinetobacter spp. | 1 |
| Staphylococcus aureus | 13 |
| Streptococcus spp. | 9 |
| Candida albicans | 5 |
| Bacteroides fragilis | 6 |

**Таблица 1.** Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреатите.

Установлено, что основными возбудителями панкреатической инфекции являются 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%. 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 инфицированном ПН.

Выделение при ПН микроорганизмов, характерных для колонизационного спектра толстой кишки, служит веским основанием для утверждения, что микрофлора желудочно-кишечного тракта в условиях его пареза и повреждения барьерной функции является одним из основных источников инфицирования девитализированной ткани поджелудочной железы при ПН. Это положение подтверждено в большинстве экспериментальных исследований на модели деструктивного панкреатита, а также при проведении селективной деконтаминации кишечника у больных ПН. Так, колонизация проксимальных отделов тонкой кишки при экспериментальном ПН сопровождается усилением процессов бактериальной транслокации. Показано, что транслокация микрофлоры в очаги некроза может происходить трансмурально (трансперитонеально), гематогенным и контактным путем из двенадцатиперстной кишки или билиарного дерева. Кроме того, процессы транслокации кишечной микрофлоры играют важную роль в патогенезе экстраабдоминальных осложнений ПН, в частности полиорганной недостаточности. Это подтверждено в работах, свидетельствующих о высоком уровне системной бактериотоксинемии при развитии полиорганной дисфункции у больных ПН.

Данные микробиологических исследований при ПН являются основой выбора антибактериальных препаратов, спектр действия которых должен охватывать различные грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Это соответствует выбору эмпирического режима АПиТ при ПН. Однако эффективность антибактериальной терапии определяется не только микробиологической характеристикой препарата, но и его способностью проникать в ткани поджелудочной железы.

Часть 2. Основные аспекты АПиТ при ПН.

**2.1. Пенетрация антибактериальных препаратов в поджелудочную железу как критерий для их выбора.**

В зависимости от различной пенетрирующей способности в ткани поджелудочной железы выделяют три группы антибактериальных препаратов (табл. 2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Концентрация** | **Препараты** |
| A | Не достигает МПК для большинства возбудителей | Аминогликозиды, аминопенициллины, цефалоспорины I поколения |
| B | Достигает МПК для некоторых возбудителей | Мезлоциллин, пиперациллин, цефалоспорины III поколения (цефтизоксим, цефотаксим, цефтазидим) |
| C | Достигает МПК для большинства возбудителей | Фторхинолоны, карбапенемы |

**Таблица 2.** Проникновение антибактериальных препаратов в ткани поджелудочной железы после внутривенного введения (Buchler M. с соавт. (1992)).

Группа A. Концентрация аминогликозидов, аминопенициллинов и цефалоспоринов I поколения после внутривенного введения не достигает в тканях поджелудочной железы минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства бактерий.

Группа B включает препараты, концентрация которых после внутривенного введения превышает МПК для некоторых, но не всех встречающихся при панкреатической инфекции микроорганизмов. Это пенициллины широкого спектра: пиперациллин и мезлоциллин; цефалоспорины III поколения: цефтизоксим и цефотаксим.

В группу C включены фторхинолоны (офлоксацин и пефлоксацин), имипенем и метронидазол, которые создают максимальные концентрации в панкреатических тканях, превышающие МПК для большинства возбудителей инфекции при ПН.

Однако концентрация антибактериального препарата в поджелудочной железе зависит от степени как морфологических изменений, так и нарушений капиллярного кровотока в органе. Так, при экспериментальном панкреатите показано, что достаточно высокая концентрация карбапенемового антибиотика имипенема в тканях железы при отечном панкреатите по мере прогрессирования ПН уменьшается до уровня ниже бактерицидной. Концентрация цефотаксима даже в стадии отека поджелудочной железы крайне низкая. Хотя в некротических тканях у больных ПН обнаружены все испытываемые антибактериальные препараты, только концентрация пефлоксацина и метронидазола превышала 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 поджелудочной железы, так и в очагах ПН.

**2.2. Рациональная АПиТ при ПН и препараты выбора.**

Выбор антибактериального препарата для профилактики инфицированных форм ПН определяется стандартными правилами рациональной АПиТ:

* 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 стоимость/эффективность;
* минимальные побочные реакции.

Показанием к проведению антибактериальной профилактики при ПН K. Kramer и соавт. считают:

* тяжелый острый панкреатит (ПН), тяжесть состояния больного по шкале Ranson более 3 баллов;
* наличие двух и более жидкостных объемных образований или очагов некроза с поражением более 30% паренхимы поджелудочной железы по данным компьютерной контрастной панкреатотомографии, выполненной в течение 48 ч после госпитализации больного.

В соответствии с этими требованиями препаратами выбора при ПН следует считать:

* цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и др.);
* пиперациллин;
* фторхинолоны;
* карбапенемы;
* метронидазол.

Особый интерес представляют данные анкетирования 429 хирургов-панкреатологов Ассоциации хирургов Великобритании и Ирландии, проведенного в 1997 г., по вопросам антибиотикопрофилактики при остром панкреатите. Установлено, что при остром панкреатите антибиотикопрофилактику проводили 88% респондентов. 24% хирургов применяли антибиотики при всех формах острого панкреатита, хотя известно, что такая терапия безуспешна при абортивных формах острого панкреатита. В остальных наблюдениях выбор антибактериального препарата был строго обоснован подтверждением прогностически тяжелого течения заболевания — развитием ПН. На этом фоне у 72% с ПН хирурги отдавали предпочтение цефалоспоринам — цефотаксиму и цефтриаксону (III поколение) цефрадину (I поколение), однако наиболее часто (46%) использовался цефалоспорин 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.

При выборе цефалоспоринов III поколения следует учитывать определенные 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 подтвержденные широкими клиническими исследованиями, что цефтриаксон может вызывать образование нерастворимых желчных солей, способствуя тем самым сладжу в желчной системе.

По мнению P. Puolakkainen и соавт., в качестве первоначального режима профилактики при ПН целесообразно использовать цефуроксим как препарат с “нешироким” спектром действия с доказанной в клинических рандомизированных контролированных исследованиях эффективностью, тогда как в поздние сроки рекомендовано применение комбинаций препаратов (имипенем + ванкомицин). Такую тактику обосновывают достоверным снижением частоты инфицированных осложнений и летальности, уменьшением риска развития грибковой суперинфекции и приемлемым соотношением стоимость—эффективность. Однако ограниченный спектр антибактериальной активности в отношении псевдомонад, энтерококков и энтеробактера, отсутствие данных о проникновении цефуроксима в ткани поджелудочной железы, окончательно не определенная длительность терапии являются ограничением в применении препарата первоочередного режима антибиотикопрофилактики при ПН.

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. Мощным антимикробным потенциалом в отношении панкреатической инфекции обладают фторхинолоны, однако C. Bassi и соавт. в рандомизированных проспективных исследованиях показали, что при ПН профилактика имипенемом (по 500 мг 3 раза в сутки) имеет существенные преимущества в плане снижения частоты инфекционных осложнений по сравнению с использованием пефлоксацина (по 400 мг 2 раза в сутки).

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

Антибиотики карбапенемовой группы (имипенем/циластатин и меропенем) характеризуются широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов с хорошей пенетрацией даже в некротические ткани поджелудочной железы. Так, ретроспективный анализ результатов лечения 75 больных ПН 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 9.

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.

Значительный интерес представляют клинические работы, касающиеся профилактического применения антибактериальных препаратов при деструктивном панкреатите, результаты которых обобщены в табл. 3. Во всех клинических работах по этой проблеме показано достоверное снижение общего числа инфекционных осложнений при ПН и только в двух исследованиях установлено снижение частоты развития панкреатогенной инфекции. Несмотря на снижение числа инфекционных осложнений, антибактериальная профилактика не влияет на сроки развития гнойно-септических осложнений ПН. При этом только в одной опубликованной работе установлено достоверное снижение летальности в сравниваемых группах больных ПН, в большинстве публикаций отмечена лишь тенденция к ее 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. Считается, что оценить эффективность антибактериальной терапии реально возможно в проспективном контролированном и рандомизированном исследовании, включающем 322 больных ПН. Важную роль в правильной оценке эффективности АПиТ играет четкий отбор больных с обоснованным диагнозом ПН 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. Трудную этическую и медицинскую проблему представляет поиск контрольной группы больных, которым антибактериальная терапия при деструктивном панкреатите не будет проводиться.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Источник** | **Препарат; дозы** | **Септические осложнения** | **Летальность** |
| Pedersoli P. и соавт. [33] | Имипенем/циластатин; 0,5 г 3 раза в/в | В группе лечения у 5 (12,2%) из 41 больного, в контроле у 10 (30,3%) из 33 (p < 0,01) | В группе лечения 3 (7,3%) из 41, в контроле 4 (12,1%) из 33 |
| Sainio V. и соавт. [44] | Цефуроксим; 1,5 г 3 раза в/в | На одного больного в группе лечения - 1,0, в контроле - 1,8 (p < 0,01); число операций в группе лечения - 8, в контроле - 36 (p < 0,012) | В группе лечения 3,3% (1 из 30), в контроле - 3,3% (7 из 30), p < 0,03 |
| R. Delcenserie и соавт. [43] | Амикацин +цефтазидим + метронидзол | В группе лечения (23 больных) - 0 в контроле (23 больных) - у 7 больных (p < 0,03) | Не достоверно |

**Таблица 3.** Антибиотикопрофилактика при остром панкреатите.

Оптимальная длительность АПиТ при ПН 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.

В этой связи длительность АПиТ широко варьирует — от 5 до 30 сут — и предполагает смену 2—3 антибактериальных режимов.

Особый интерес представляет альтернативный режим — селективная деконтаминация кишечника (СДК).

**2.3. Селективная деконтаминация кишечника при ПН.**

Идея СДК при ПН соответствует основным стратегическим позициям, лежащим в основе метода профилактики септических осложнений в абдоминальной хирургии и интенсивной терапии. Энтеральное применение антибактериальных препаратов при ПН направлено на элиминацию потенциально патогенной микрофлоры из просвета желудочно-кишечного тракта для предотвращения транслокации бактерий и инфицирования некротических тканей у больного.

Положительные результаты СДК во многих экспериментальных исследованиях, а также положительный 10-летний мировой опыт использования этого режима профилактики септических осложнений в отделениях интенсивной терапии различного профиля позволили продолжить оценку ее эффективности при ПН. В частности, E. Luiten и соавт. провели клинические исследования СДК у больных ПН. При изучении эффективности применения этого режима АПиТ (пероральные прием и ректальное введение колистина, амфотерицина и норфлоксацина в сочетании с парентеральным введением цефотаксима) до полной элиминации грамотрицательной микрофлоры из ротовой полости и прямой кишки у 102 больных ПН установлено достоверное уменьшение летальности с 35 до 22% (p < 0,05) при доказательном уровне снижения инфекционных осложнений с 38 до 18% (p < 0,03) и количества повторных операций в основной группе больных. Эти данные соответствуют современным результатам СДК в клинической практике у больных хирургического профиля, полученным нами при анализе мировой литературы (табл. 4).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Источник** | **Режим СДК** | **В/в режим** | **Респираторная инфекция** | **Летальность** |
| **СДК + в/в** | I | II | I | II |
| P. Blair [47] | П + Т + А | Цефтриаксон | 12/161 | 38/170 | 24/16 | 32/170 |
| F. Cockerill (1992) | П + Г + Н | “ “ | 4/75 | 2/75 | 11/75 | 16/75 |
| S. Jacobs (1992) | П + Т + А | “ “ | 0/45 | 4/46 | 14/45 | 23/46 |
| A. Kerver [52] | П + Т + А | “ “ | 5/49 | 31/49 | 14/49 | 15/47 |
| C. Urich (1989) | П + N + А | Триметоприм | 7/55 | 26/57 | 22/55 | 33/57 |
| C. Verwaest (1997) | П + Т + А | “ “ | 31/200 | 40/185 | 47/220 | 40/220 |
| R. Winter (1992) | П + Т + А | Цефтазидим | 3/91 | 17/92 | 33/91 | 40/92 |
| Всего: |   | 62/676 (9,2%) | 168/672 (25,0%) | 165/696 (23,7%) | 199/707 (28,1%) |
| **СДК без в/в** |   |   |   |   |
| F. Cerra [46] | N` + Н |   | - | - | 13/25 | 10/23 |
| A. Korinek (1993) | П + Т + А + ванкомицин |   | 20/96 | 37/95 | 22/96 | 17/95 |
| Всего: |   | (20,8%) | (39%) | 35/121 (29,0%) | 27/118 (23,0%) |
| *Примечание. I - основная группа, II - контрольная; П - полимиксин, Т - тобрамицин, А - амфотерицин, N - норфлоксацин, Н - нистатин.* |

**Таблица 3.** Эффективность СДК у больных хирургического профиля.

**Заключение:**

Таким образом, сегодня многие вопросы тактики и оценки эффективности АПиТ при ПН далеки от окончательного решения. Однако имеющиеся в литературе данные и собственный клинический опыт позволяют наметить основные пути снижения риска развития и лечения гнойно-септических осложнений ПН.

Диагноз ПН является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов, создающих эффективную бактерицидную концентрацию в зоне поражения и действующих на всех этиологически значимых возбудителей.

Дифференцировать сразу цель назначения антибиотиков при ПН — профилактическую или лечебную — во многих случаях крайне сложно, учитывая высокий риск “оккультного”инфицирования некротической поджелудочной железы и сложность его документации клинико-лабораторными методами в реальном режиме времени.

Нередкое развитие при ПН фатального сепсиса требует немедленного назначения антибактериальных средств с максимальным эффектом и минимальным побочным действием. Фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости.

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

Принимая во внимание роль интестиногенной транслокации бактерий в генезе инфекционных осложнений ПН в схему антимикробной терапии целесообразно включать СДК (в частности, фторхинолоны в комбинации с полимиксином).

Данные литературы позволяют считать ПН фактором риска развития грибковой суперинфекции, что определяет целесообразность включения антифунгальных средств (флуконазол) в программу лечения больных.

Антибактериальная терапия при ПН должна продолжаться до полного регресса симптомов системной воспалительной реакции.

Учитывая динамику патологического процесса при ПН (стерильный/инфицированный) и часто многоэтапный характер оперативных вмешательств для эффективной антибактериальной терапии, следует предусмотреть возможность смены нескольких режимов.

В заключение следует подчеркнуть, что решение вопроса об эффективной АПиТ при ПН требует дальнейших клинических исследований.

**Библиография:**

1. Б.Р.Гельфанд, С.З.Бурневич, Е.Ц.Цыденжапов, А.Н.Брюхов. Антибиотикопрофилактика и терапия при панкреонекрозе. *Антимикробная терапия тяжелых инфекций в стационаре.* – М., **2003**
2. М.Е. Ничитайло, Е.Б. Медвецкий, В.В. Петрушенко. Принципы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии при панкреонекрозе. *Вестн. Винницкого НМУ*. **2006,** 10, *(2)*
3. М.Н. Зубков. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций. *Фарматека: международный медицинский журнал.* **2006,** 4
4. О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. *Consilium Medicum.* **2005**7, *(6)*
5. Z. Dambrauskas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Mrdicina.* ***2007***, 43, *(4)*
6. А.Е. Гуляев, С.В. Лохвицкий, В.Г. Ширинский. Антимикробная профилактика в хирургии. – М., **2003**
7. С.В. Яковлев. Антибактериальная терапия интраабдоминальных инфекций: логика выбора режима эмпирической терапии. *Consilium Medicum.* **2002***, экстра-выпуск*
8. R. Bittner, S. Block, M. Buchler, H.G. Beger. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. *Dig. Dis. Sci.,* **1987**, 32, *(10)*
9. H.S. Ho, C.F. Frey. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch. Surg.,* **1997**, 132
10. Хирургические болезни. Под. ред. М.И. Кузина. – М., **2006**