**Современная антибактериальная профилактика и терапия в лечении панкреонекроза**

Реферат по хирургическим болезням

Исполнитель: студ. IV курса Селявко Юрий Александрович

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова

Москва, 2008 г.

**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.

**Список литературы**

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

М.Е. Ничитайло, Е.Б. Медвецкий, В.В. Петрушенко. Принципы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии при панкреонекрозе. Вестн. Винницкого НМУ. 2006, 10, (2)

М.Н. Зубков. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций. Фарматека: международный медицинский журнал. 2006, 4

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. Consilium Medicum. 2005 7, (6)

Z. Dambrauskas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Mrdicina. 2007, 43, (4)

А.Е. Гуляев, С.В. Лохвицкий, В.Г. Ширинский. Антимикробная профилактика в хирургии. – М., 2003

С.В. Яковлев. Антибактериальная терапия интраабдоминальных инфекций: логика выбора режима эмпирической терапии. Consilium Medicum. 2002, экстра-выпуск

R. Bittner, S. Block, M. Buchler, H.G. Beger. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Dig. Dis. Sci., 1987, 32, (10)

H.S. Ho, C.F. Frey. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch. Surg., 1997, 132

Хирургические болезни. Под. ред. М.И. Кузина. – М., 2006