

## Антибіотикопрофілактика при тяжкому гострому панкреатиті

S. M. CHUKLIN, O. B. HRANAT

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

### PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS AT SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Профілактичне застосування антибіотиків при гострому некротичному панкреатиті є спірним і може бути рекомендовано в окремих випадках. Представлено огляд клінічних досліджень із застосуванням антибіотиків з профілактичною метою при панкреонекрозі.

Prophylactic antibiotics at acute necrotizing pancreatitis are controversial. The use of prophylactic antibiotics may be recommended in selected cases. Clinical trials on the use of prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis have been reviewed.

Гострий некротичний панкреатит залишається актуальною проблемою невідкладної хірургії. Некроз підшлункової залози розвивається на ранніх стадіях гострого панкреатиту, зазвичай протягом перших 48–72 год після госпіталізації [15]. Некроз класифікується як стерильний та інфікований. У цілому, в пацієнтів із панкреонекрозом, як вважають, некроз є стерильним.

Стерильний некроз ускладнює гострий панкреатит тільки приблизно у 15 % хворих [13]. У третини з цих пацієнтів, або у 5 % від усіх хворих на гострий панкреатит, розвивається інфікований некроз [53]. Хоча загальна смертність у пацієнтів із гострим панкреатитом становить 5 %, летальність значно вища (10–20 %) у хворих із панкреонекрозом [13]. Смертність при цьому захворюванні є бімодальною, від 30 до 50 % пацієнтів помирають протягом перших тижнів, і інфекція в них часто ще не встигає розвинути. Якщо хворі виживають на початковому етапі, інфекція може бути ймовірним ускладненням. Частота інфікування пов'язана також із обсягом панкреонекрозу: інфікування розвивається у 50 % пацієнтів із некрозом більше половини підшлункової залози [38], летальність тоді наближається до 30–40 %. Предметом значної дискусії є роль синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) або інфекції як найважливішого фактора, який визначає смертність у таких пацієнтів. У недавньому метааналізі було показано, що інфікований панкреонекроз (ІПН) і СПОД мають зіставний вплив на смертність – близько 30 % пацієнтів із ІПН або СПОД помирають, а при поєднанні ІПН і СПОД ризик смертності зростає вдвічі [41].

Диференціація між стерильним та інфікованим некрозом дуже важлива, оскільки наявність інфекції має різні прогнози, перебіг і алгоритм лікування [13]. Пацієнти зі стерильним некрозом часто видужують і звичайно не вимагають операційного втручання, якщо після 4 тижнів захворювання немає анорексії, болю в животі і толерантності до перорального приймання їжі. Проте слід підкреслити, що у деяких пацієнтів зі стерильним некрозом захворювання може перебігати, як і при інфікованому некрозі, з органною та поліорганною дисфункцією [13]. У більшості пацієнтів із клінічно вираженим інфікованим некрозом симптоми не маніфестують тільки після перших 10 днів [13, 15].

Поки що неясно, коли відбувається інфікування некрозу. Тим не менше, час зараження, ймовірно, змінюється. Наприклад, артеріальна гіпотензія на ранніх стадіях гострого панкреатиту приводить до ішемії кишків, що сприяє бактеріальній транслокації та інфікуванню некрозу [51].

Експериментальні моделі на тваринах, які дозволяють ізолювати товсту кишку шляхом розміщення “фольги” навколо кишки, показали зниження частоти інфікованого некрозу порівняно з тваринами, які не мали ізолюваної товстої кишки [12]. Крім того, бактеріальна флора товстої кишки може бути патогеннішою під час нападу гострого панкреатиту. Типова кишкова непрохідність під час нападу гострого панкреатиту може призвести до підвищеного бактеріального росту внаслідок кишкового стазу. Протягом короткого часу відбувається кишкова колонізація патогенами, яка передуює інфекції підшлункової залози. Запальний процес

призводить до транслокації бактеріальної флори з товстої кишки безпосередньо до колонізації некротичного ложа підшлункової залози. Після того, як запальний процес зменшується, бактеріальне зараження некротичної підшлункової залози спричинює клінічні прояви інфекції, які характеризують інфікований некроз.

Крім того, парентеральне харчування, що проводиться після першого тижня захворювання, також сприяє інфікуванню некрозу [11].

Проблема ІПН прискіпливо розглядається в останні роки, але акцент був зроблений не стільки на лікуванні інфекції та проблем, пов'язаних з діагностикою і різними варіантами лікування, скільки з використанням превентивних стратегій, частіше із профілактичним застосуванням антибіотиків. Незважаючи на проведені дослідження і декілька опублікованих метааналізів, антибіотикопротектика при гострому некротичному панкреатиті все ще залишається спірною і дуже залежить від звичок певного лікувального закладу.

Для запобігання ІПН або для оптимізування лікування, раннє й адекватне передбачення інфекції є бажаним. Проте рання стратифікація ризику залишається проблематичною, і до сьогодні немає надійних доступних предикторів ІПН, незважаючи на зусилля з визначення клінічних або біохімічних показників. Одним з обмежень у нашому сучасному уявленні про ускладнений тяжкий гострий панкреатит і пошук провісників є те, що СПОД, інфекції та інші ускладнення були об'єднані терміном "ускладнений панкреатит". Тому краще шукати спеціальні засоби для виявлення пацієнтів із ризиком інфікування.

Складні шкали, такі як Ranson [43], POP (pancreatitis outcome prediction) [35] або BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis) [8], часто використовуються для прогнозування тяжкості, але вони насправді кількісно оцінюють ступінь фізіологічного зриву та порівнюються в останніх дослідженнях [16] з APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) [7]. Радіологічні системи оцінки були запропоновані для прогнозування тяжкості панкреатиту, але жодна з них не є корисною для передбачення ІПН [21]. Ризик розвитку ІПН, очевидно, пов'язаний із тяжкістю панкреатиту та розвитком панкреонекрозу, який сам по собі є необхідною умовою для виникнення інфікованого некрозу. Чим більший ступінь панкреонекрозу, тим вищий ризик для подальшої інфекції. Серед біомаркерів, які інтенсивно вивчаються в останні роки, найбільший інтерес становить прокальцитонін. У метааналізі Mofidi зі співавт. [52] виявили діагностичні відношення

шансів (odds ratio) для розвитку інфекції у 28 хворих із чутливістю 0,80 і специфічністю 0,91, проте відмінності в термінах відбору проб виключають висновки з цієї статті.

Пацієнти з інфікованим некрозом, як правило, вимагають інтервенції, найчастіше хірургічної. Інфекція діагностується тонкоголковою аспірацією під контролем КТ із позитивним забарвленням за Грам і бактеріологічним дослідженням. При забарвленні існує близько 10 % помилково негативних результатів, проте точність підвищується, якщо аспіраційний матеріал береться для фарбування відразу і лікар обговорює це питання з патологом. Оскільки *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* і *Streptococcus* spp є найпоширенішими організмами, мазок перевіряється на грамнегативні палички і грампозитивні коки в парах, ланцюжках та кластерах. Посів є чутливішим і повинен бути виконаний, але може бути менш специфічним через контамінацію. Більше того, для результатів посіву може знадобитися від 24 до 48 год. У рідкісних випадках інфекція може підтверджуватися на основі наявності газу в неконтрастованих ділянках підшлункової залози [29] при КТ.

Оскільки більшість досліджень показує, що смертність хворих на гострий некротичний панкреатит пов'язана з інфекцією, її профілактика має першорядне значення.

Існують дві різні ситуації, коли протимікробні препарати використовуються при панкреатиті – терапія та профілактика.

Видається логічним, що якщо перехід від стерильного до інфікованого некрозу пов'язаний із підвищеною смертністю, призначення антибіотиків профілактично пацієнтам зі стерильним некрозом має бути ефективним. Профілактичне застосування антибіотиків інтенсивно вивчалось в останні два десятиліття. Це ґрунтувалось на декількох малих, часто неконтрольованих, і в основному одноцентрових дослідженнях у 1980-х і 1990-х роках, які продемонстрували значне зниження як смертності, так і інфікування підшлункової залози і парапанкреатичних тканин [10, 24]. Початкові випробування в 1970-х роках із ампіциліном у спробі зменшити інфекцію підшлункової залози були ефективними [19, 32, 36]. Однак ці дослідження погано розпрацювали і не уточнювали, чи панкреонекроз присутній. Майже через два десятиліття Veger зі співавт. [11] і Buchler зі співавт. [37] показали, що лише деякі антибіотики проникають у панкреонекроз, у тому числі імпіпенем, фторхінолони і метронідазол. Згодом проспективне рандомізоване дослідження імпіпенему порівняно з плацебо в запобіганні інфікованому некрозу показало значне змен-

шення септичних ускладнень [10]. Це дослідження та кілька інших робіт демонструють зниження ускладнень і смертність у пацієнтів із панкреонекрозом, якщо антибіотики призначали протягом 72 год від часу госпіталізації [6, 18, 20, 24, 26]. Після публікації цих досліджень, кілька оглядів [49, 50], в тому числі Cochrane огляд у 2004 році [14] і рекомендації товариств [22], зробили висновок, що антибіотики, які проникають у підшлункову залозу, є корисними і повинні застосовуватися у пацієнтів із панкреонекрозом. Ґрунтуючись на цих початкових несліпих дослідженнях, більшість лікарів почала широке використання антибіотиків у пацієнтів із панкреонекрозом із вірою в те, що інфікування некрозу можна було б уникнути.

Ці дослідження призвели до поширення застосування антибіотиків широкого спектра дії для профілактики у тяжкохворих пацієнтів, часто без будь-яких доказів некрозу ПЗ [9].

Тим не менше, з трьома останніми багатоцентровими, рандомізованими і (найважливіше) подвійними сліпими дослідженнями ми повернулися до вихідної точки, що стосується здатності антибіотиків запобігати інфікуванню некрозу [1, 4, 23]. Isenmann зі співавт. [14] довели, що рутинне використання ципрофлоксацину і метронідазолу не завадить інфекційним ускладненням у пацієнтів із тяжким панкреатитом. Хоча дослідження і сліпе, це випробування має ряд обмежень. Майже третина пацієнтів не була оперована або не мала томографічного (КТ або МРТ) підтвердження некрозу. Некроз підшлункової залози був визначений підвищенням рівня С-реактивного білка. Крім того, частота інфекції в контрольній групі (9 %) була несподівано низькою. Цікаво, що майже половина пацієнтів із плацебо в кінцевому підсумку лікувалася антибіотиками відкрито. Проте дана робота ясно показує, що антибіотики не є корисними для запобігання септичним ускладненням та інфекціям некрозу у хворих із тяжкою хворобою.

Dellinger зі співавт. [23] виконали багатоцентрове подвійне сліпе, плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження у 32 центрах у Північній Америці і Європі, які включали пацієнтів тільки із встановленим панкреонекрозом на КТ. Сто пацієнтів були рандомізовано поділені порівну на дві групи: у першій вводили 1 г меропенему внутрішньовенно кожні 8 год, у другій – плацебо протягом 5 днів після появи симптомів. Лікування тривало від 7 до 21 дня. Це дослідження показало відсутність статистично значущої різниці між групами лікування відносно панкреатичної або перипанкреатичної інфекції, смертності або вимог до хірургічного втручання.

Ґрунтуючись на цих двох дослідженнях, було зроблено висновок, що за відсутності жовчного сепсису або очевидної панкреатичної чи перипанкреатичної інфекції рутинне використання антибіотиків не є виправданим.

У 1998 році Golub зі співавт. [34] опублікували метааналіз перших восьми клінічних досліджень для вивчення цієї теми, у тому числі трьох ранніх досліджень, про які говорилося вище, і повідомили, що смертність не зменшувалася ні при введенні ампіциліну, ні при застосуванні антибіотиків широкого спектра дії, які проникають у тканину підшлункової залози [6, 10, 18, 19, 20, 24, 32, 36]. Цей метааналіз включав 514 пацієнтів, і він зазначив, що тільки в одному з восьми окремих досліджень вдалося показати вигоди антибактеріальної терапії [24].

Після першої спроби Golub зі співавт. [34], Sharma зі співавт. [49] опублікували в 2001 році метааналіз, який відхилив для включення більшість попередніх клінічних випробувань. Як і всі наступні метааналізи, вони відкинули випробування з використанням ампіциліну через погану панкреатичну пенетрацію і виникнення бактеріальної резистентності. Крім того, вони дотримувалися важливого правила метааналізу у формулюванні клінічного запитання: чи може профілактичне призначення антибіотиків поліпшити результати при гострому некротичному панкреатиті, а не при всіх його формах. Вони також відхилили дослідження Luiten зі співавт. [18] і Delcenserie зі співавт. [20]. Це залишило 160 пацієнтів із трьох випробувань із загальним висновком про те, що антибіотики значно знизили смертність із незначною тенденцією до скорочення інфікування некротичних тканин підшлункової залози.

У 2006 році проводиться чотири метааналізи із суперечливими результатами [31, 39, 54 56]. Heinrich зі співавт. [31] і Villatoro зі співавт. [54] повідомили про зменшення летальності, але без зниження інфікування панкреонекрозу при антибіотикопрофілактиці. Mazaki зі співавт. [39] і Xiong зі співавт. [56] повідомляють про відсутність значних переваг на будь-який результат. Усі чотири огляди включені у дослідження Nordback зі співавт. [26] і Isenmann зі співавт. [4], останнє стало першим подвійним сліпим дослідженням із метою вивчення цього питання. Mazaki зі співавт. [39] і Xiong зі співавт. [56] померли центральним клінічним питанням, включивши дослідження Spicak зі співавт. [2] і Delcenserie зі співавт. [20], які не встановили некроз підшлункової залози для включення. Крім того, аналіз Xiong зі співавт. [56] повинен бути відкинтий через недостатнє повідомлення про критерії включення в дослідження.

У 2007 році Dambrauskas зі співавт. [40] включили кілька досліджень, які були відкинута іншими з таких причин: Takeda зі співавт. [17] використовували безперервні інфузії антибіотика з інгібітором протеаз; Bassi зі співавт. [46] і Manes зі співавт. [47] порівнювали два антибіотики без контролю; Magavi-Roma зі співавт. [25] порівняли імipенем протягом 14 днів із пацієнтами з гострим некротичним панкреатитом при тривалішому використанні імipенему. Dambrauskas зі співавт. [40], крім того, не повідомили про окрему обґрунтованість включених досліджень. Також в 2007 році de Vries зі співавт. [48] опублікували подвійне сліпе дослідження на цю тему. De Vries, який відкинув дослідження Nordback [26] з додавання антибіотиків для лікування пацієнтів, якщо запальні маркери зростали, показав зворотний лінійний зв'язок між методологічною оцінкою якості включених випробувань і смертністю. Іншими словами, чим суворіші методи рандомізованих клінічних випробувань (РКВ) з точки зору рандомізації, сліпого дослідження, подібності груп і т. ін., тим менша ймовірність того, щоб показати вигоду антибіотикопрофілактики.

З цього моменту, у метааналізах 2008–2010 років якість включених досліджень та узагальнюючих метааналізів збільшилася, і профілактичне призначення антибіотиків зникло. Hart зі співавт. [45], Bai зі співавт. [44] і Jafri зі співавт. [3], на додаток до оновленого у 2010 році повідомлення Villatoro зі співавт. [55] та Bai зі співавт. [5], повідомили про відсутність значного зниження відсотка інфікування тканини підшлункової залози або рівня смертності від профілактичного застосування антибіотиків у пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом. Подвійне сліпе дослідження також не показало ніяких істотних відмінностей при профілактичному призначенні антибіотиків [1].

Проте треба наголосити на останньому огляді Cochrane [55]. В ньому було проаналізовано 7 випробувань за участю 404 пацієнтів, рандомізованих для отримання антибіотиків або плацебо. Хоча смерть була меншою після антибіотиків (8,4 %) порівняно з плацебо (14,4 %), а також інфікування панкреонекрозу (19,7 проти 24,4 %) та кількість інших інфекцій (23,7 проти 36 %), відмінності не були статистично значущими, і тому справжня вигода не була підтверджена. Не існувало жодних серйозних проблем зі стійкістю до антибіотиків, і грибкові інфекції були однаковими (3,9 проти 5 %). Якість дослідження була різною, і тільки два були сліпими, в яких дослідники і пацієнти не знали про отримане лікування. Багато різних схем були використані, а з двох основних типів антибіотиків

бета-лактамі були кращими. Тільки один тип антибіотика (імipенем) демонстрував значне зниження інфікування панкреонекрозу.

Включаючи всі опубліковані дослідження, останні метааналізи показали, що антибіотики не є ефективними в запобіганні ускладненням від тяжкого гострого панкреатиту [3, 39, 48, 54]. Кілька повідомлень навіть припустили, що у пацієнтів, які отримують антибіотикопрофілактику, може розвинутися грибкова (*Candida spp*) інфекція і появилися резистентні мікроорганізми [28]. Таким чином, поточний консенсус і керівні принципи (guidelines) чітко вказали, що антибіотики не гарантують профілактику інфекції некрозу [13].

Прихильники профілактичного застосування антибіотиків, однак, залишаються нечутливими до цих висновків. Досить часто пропонується безліч можливих пояснень, чому не може бути знайдено ніякої різниці. Антибіотики, які призначаються занадто пізно, є одними з найбільш часто згадуваних, але дослідження, які були розпрацьовані, щоб включити тільки пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, звичайно не знайшли різниці в результатах. Крім того, часто підтверджується, що профілактичне призначення антибіотиків затримує появу інфекції, це дійсно було б бажаним, враховуючи, що в перші 3 тижні після початку захворювання хворих краще не оперувати. В жодному з досліджень до сьогодні не продемонстровано впливу на терміни інфекції. Також підтверджено, що тривалість призначення антибіотиків була недостатньою в деяких дослідженнях, але дослідження з тривалою профілактики не змогло знайти різниці в частоті ускладнень [25].

Використання антибіотиків, нерідко широкого спектра дії, таких як карбапенеми або хінолони, має наслідки, і профілактичне призначення антибіотиків у пацієнтів без доведеної ефективності не слід сприймати легковажно. Поява полірезистентних мікроорганізмів і грибків є очевидним наслідком. У пацієнтів, які залишаються у відділенні інтенсивної терапії протягом тривалішого часу, часто розвиваються інфекції в інших ділянках, що може поставити під загрозу наявність ефективних антибіотиків для наступних інфекцій.

У зв'язку зі збільшенням числа грибкових інфекцій протигрибкові препарати також часто призначають з профілактичною метою. Немає проспективних досліджень, які оцінювали б роль протигрибкових препаратів у даній конкретній ситуації, але одне ретроспективне дослідження показало, що протигрибкове використання було пов'язане зі зменшенням частоти участі грибків в інфікуванні [33]. Гострий панкреатит часто наво-

диться як один з факторів ризику для інвазійних грибкових інфекцій, так само у цих пацієнтів частіше існують інші фактори ризику розвитку інвазійних грибкових інфекцій (застосування антибіотиків, використання декількох катетерів, парентеральне харчування, тривала госпіталізація тощо). Призначення протигрибкової профілактики цим хворим слід розглядати при наявності декількох факторів ризику [27].

Було також досліджено вплив селективної деконтамінації травного каналу для запобігання ІПН. В одному з великих рандомізованих контрольованих досліджень у хворих на гострий панкреатит Luiten та співавт. [18] продемонстрували зниження частоти бактеріальної інфекції (найбільш виражено грампозитивних інфекцій), коли короткий курс внутрішньовенного цефотаксиму поєднувався з ентеральним введенням колістину, норфлуксацину й амфотерицину. Загальна смертність не змінювалася, але коли тяжкість панкреатиту (шкала Imrie) була введена в багатофакторний аналіз, селективна деконтамінація стала достовірним предиктором результату. Хоча цьому дослідженню майже 20 років, подібний підхід з того часу не досліджувався.

**Висновки.** 1. Роль антибіотиків у лікуванні пацієнтів із панкреонекрозом змінилася за останні роки. Якщо розвивається панкреонекроз, пацієнти повинні лікуватися консервативно з максимальною підтримувальною терапією. Кращий спосіб запобігти зараженню панкреонекрозу – проводити інфузійну терапію і використовувати ентеральне харчування [13].

2. Гострий панкреатит, який прогресує до некрозу підшлункової залози, має значний рівень

смертності, в основному від інфекційних ускладнень. Само собою зрозуміло, що профілактичне призначення антибіотиків вважалось потенційним способом зменшити смертність, і вони були частиною багатьох схем лікування, тому що початкові повідомлення стверджували ефективність. Суперечливі повідомлення призвели до значних дебатів, і велика кількість метааналізів спробувала прояснити це питання, але й виробляла протилежні рекомендації. Сучасні РКВ і метааналізи не показують позитивну роль антибіотикопрофілактики.

3. Хоча не можна підтвердити користь від профілактичного застосування антибіотиків, тенденції позитивного ефекту все ж залишаються [42]. Крім того, краще сплановані дослідження, в ідеалі з бета-лактамами антибіотиками, потрібні. За протириччями метааналізів, досліджень і посібників не слід ігнорувати свідоцтва профілактичної ефективності карбапенемів.

4. Застосування активно-вичікувальної тактики, яка не передбачає профілактичне застосування антибіотиків, виправдано виключно в установах, що дозволяють виконувати в динаміці весь комплекс процедур, спрямованих на своєчасне виявлення інфекційних ускладнень панкреонекрозу (комп'ютерна томографія з контрастуванням, С-реактивний білок, прокальцитоніновий тест, черезшкірна тонкоголкава біопсія, посів крові). В інших умовах доцільно виходити з положення про високий ризик інфікування обширного вогнища деструкції і застосовувати вимушену антибіотикопрофілактику.

5. Це передусім доцільно у випадках ураження більше 30 % підшлункової залози, при парапанкреатичних інфільтратах. Препаратами вибору є карбапенеми, тривалість введення – до 14 діб [30].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis / A. Garcia-Barrasa, F. G. Borobia, R. Pallares [et al.] // *J. Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – Vol. 13. – P. 768–774.
2. Antibiotic prophylaxis in large pancreatic necrosis: multicenter randomized trial with ciprofloxacin and metronidazole or meropenem / J. Spicak, S. Hejtmanova, P. Cech [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, Suppl. 2. – A229.
3. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systemic review and meta-analysis / N. S. Jafri, S. S. Mahid, S.R. Idstein [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 806–813.
4. Antibiotics in severe acute pancreatitis: prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 997–1004.
5. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 705–707.

6. Antibiotika bei nekrotisierender Pankreatitis: Ergebnisse einer kontrollierten Studie / M. Schwarz, R. Isenmann, H. Meyer, H. G. Beger // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1997. – Bd. 122. – S. 356–361.
7. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J.E. Zimmerman // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.
8. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 966–971.
9. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 838–846.
10. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / P. Pederzoli, C. Bassi, S. Vesentini, A. Campedelli // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1993. – Vol. 176. – P. 480–483.

11. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study / H. G. Beger, R. Bittner, S. Block, M. Buchler // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 91. – P. 433–438.
12. Bacterial translocation during acute pancreatitis in rats / E. Tarpila, P. O. Nystrom, L. Franzen, I. Ihse // *Eur. J. Surg.* – 1993. – Vol. 159. – P. 109–113.
13. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101. – P. 2379–2400.
14. 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. – CD002941.
15. Beger H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Pancreatology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 93–101.
16. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G. I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 435–441.
17. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan / K. Takeda, S. Matsuno, M. Ogawa [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2001. – Vol. 8. – P. 216–220.
18. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis / E. J. T. Luiten, W. C. J. Hop, J. F. Lange, H. A. Bruining // *Am. Surg.* – 1995. – Vol. 22. – P. 57–65.
19. Craig R. M. The use of ampicillin in acute pancreatitis / R. M. Craig, E. Dordal, L. Myles // *Ann. Intern. Med.* – 1975. – Vol. 83. – P. 831–832.
20. Delcenserie R. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis / R. Delcenserie, T. Yzet, J. P. Ducroix // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 13. – P. 198–201.
21. Delrue L. J. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome / L. J. Delrue, J. J. De Waele, P. O. Duyck // *Abdom. Imaging*. – 2010. – Vol. 35. – P. 349–361.
22. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas / R. Pezzili, G. Uomo, A. Zerbi [et al.] // *Dig. Liver Disease*. – 2008. – Vol. 40. – P. 803–808.
23. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double blind, placebo controlled study / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 674–683.
24. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis / V. Sainio, E. Kempainen, P. Puolakkainen [et al.] // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 663–667.
25. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin / E. Maravi-Poma, J. Gener, F. Alvarez-Lerma [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1974–1980.
26. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study / I. Nordback, J. Sand, R. Saaristo, H. Paajanen // *J. Gastrointest. Surg.* – 2001. – Vol. 5. – P. 113–118.
27. Eggimann P. Pro/con debate: antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics / P. Eggimann, S. Jamdar, A. K. Siriwardena // *Crit. Care*. – 2006. – Vol. 10. – P. 229 p.
28. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis / J. J. De Waele, D. Vogelaers, E. Hoste [et al.] // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. – P. 1371–1375.
29. Emphysematous pancreatitis. Radiological curiosity or a cause for concern? / J. D. Wig, R. Kochhar, K. G. Bharathy [et al.] // *J. Pancreas*. – 2008. – Vol. 9. – P. 160–166.
30. Enzler M. J. Antimicrobial prophylaxis in adults / M. J. Enzler, E. Berbari, D. R. Osmon // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86. – P. 686–701.
31. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / S. Heinrich, M. Schafer, V. Rousson, P. A. Clavien // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 154–168.
32. Finch W. T. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis / W. T. Finch, J. L. Sawyers, S. Schenker // *Ann. Surg.* – 1976. – Vol. 183. – P. 667–671.
33. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy / J. J. De Waele, D. Vogelaers, S. Blot, F. Colardyn // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 208–213.
34. Golub R. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis / R. Golub, F. Siddiqi, D. Pohl // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2. – P. 496–503.
35. Harrison D. A. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis // D. A. Harrison, G. D'Amico, M. Singer // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 1703–1708.
36. Howes R. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis / R. Howes, G. D. Zuidema, J. L. Cameron // *J. Surg. Res.* – 1975. – Vol. 18. – P. 197–200.
37. Human pancreatic tissue concentrations of bactericidal antibiotics / M. Buchler, P. Malferteiner, H. Friess [et al.] // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – P. 1902–1908.
38. Isenmann R. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis / R. Isenmann, B. Rau, H. G. Beger // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1020–1024.
39. Mazaki T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / T. Mazaki, Y. Ishii, T. Takayama // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 674–684.
40. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina*. – 2007. – Vol. 43. – P. 291–300.
41. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 813–820.
42. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis / K. Jiang, W. Huang, X.-N. Yang, Q. Xia // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 279–284.
43. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – Vol. 139. – P. 69–81.
44. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence for a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 104–110.
45. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / P. A. Hart, M. L. Bechtold, J. B. Marshall [et al.] // *South Med. J.* – 2008. – Vol. 11. – P. 1126–1131.

46. Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing pancreatitis / C. Bassi, G. Mangiante, M. Falconi [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2001. – Vol. 8. – P. 211–215.
47. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem / G. Manes, P. G. Rabitti, A. Menchise [et al.] // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27. – P. 79–83.
48. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome / A. C. de Vries, M. G. H. Besselink, E. Buskens [et al.] // *Pancreatology.* – 2007. – Vol. 7. – P. 531–538.
49. Sharma V. K. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / V. K. Sharma, C. Howden // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22. – P. 28–31.
50. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours / S. Tenner // *Am. J. Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2489–2494.
51. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis / N. S. Runkel, F. G. Moody, G. S. Smith [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1991. – Vol. 51. – P. 18–23.
52. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review / R. Mofidi, S. A. Suttie, P. V. Patil [et al.] // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146. – P. 72–81.
53. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / UK Working Party on Acute Pancreatitis // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, Suppl III. – P. 9.
54. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, C. Bassi, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – CD002941.
55. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Mulla, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – CD002941.
56. Xiong G. S. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis / G. S. Xiong, S. M. Wu, Z. H. Wang // *Med. Princ. Pract.* – 2006. – Vol. 15. – P. 106–110.

Отримано 10.02.12