

Антибиотикотерапия тяжелой формы острого панкреатита

Г. Г. Бегер, Р. Айзенман

Отделение общей хирургии

Университет г. Ульм, Германия

Подавляющее большинство больных с острым панкреатитом переносят заболевание в легкой форме, поддающейся консервативному лечению. Смертельные исходы и осложнения наблюдаются редко. Патоморфологические изменения характеризуются интерстициальным отеком, как правило, наступает полное функциональное и морфологическое восстановление железы.

Однако от 10 до 20% процентов больных переносят заболевание в тяжелой форме, для которой характерно развитие интра- и парапанкреатических некрозов. С тяжелой формой панкреатита связано возникновение довольно большого количества местных осложнений и полиорганной недостаточности. Большинство летальных исходов наблюдается в группе больных с панкреонекрозом. Бактериальная контаминация очагов некроза отмечается у 1-10% больных с острым панкреатитом и у 40-70% больных с панкреонекрозом [1-4]. Это подтверждается обнаружением бактерий в диффузных или локальных участках некроза паренхимы железы. Инфицированный некроз - явление поздней фазы тяжелой формы панкреатита, становится выраженным в течение 2-3-й недели после начала заболевания. Среди всех осложнений тяжелой формы панкреатита инфицированный некроз оказывает наиболее повреждающее действие и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что бактериальная инфекция при панкреонекрозе - основная причина смерти больных с панкреонекрозом. Летальность в группе больных с инфицированным панкреонекрозом, по разным данным, достигает 15-30%. Наибольшее количество смертей является результатом развивающегося сепсиса и вызванной им полиорганной недостаточности [1, 5].

Бактериальный спектр у больных с инфицированным панкреонекрозом

При инфицированном панкреонекрозе определяется четкий бактериальный спектр (табл. 1). Проспективные данные были получены в результате бактериологического исследования или материалов, полученных при интраоперационной некрэктомии [6, 7], или в результате тонкоигльной аспирационной пункции под контролем КТ [8]. В большинстве случаев, бактериальный спектр был представлен бактериями, составляющими микрофлору кишечника. Доминировали грамотрицательные микроорганизмы, но были также представлены грамположительные бактерии, анаэробные микроорганизмы и грибы.

Экспериментально доказано, что источником бактерий является желудочно-кишечный тракт, особенно ободочная кишка, где представлены разнообразные бактерии в большем количестве, чем в какой-либо другой части организма. Существует множество теоретических предположений о механизме проникновения бактерий в участки некроза, включая непосредственную транслокацию, гематогенное и лимфогенное диссеминирование, а также проникновение через главный панкреатический или общий желчный проток [9-12]. Точный механизм - предмет дискуссионный и находится в стадии экспериментальных исследований.

Таблица 1. Бактериальный спектр при инфицированном панкреонекрозе. Данные по 92 больным, находившимся в 1982-1997 г. на лечении в отделении общей хирургии, Университет г. Ульм. Приведено число выделенных штаммов и их процент

Бактерии	Число штаммов	
	абс.	%
Enterococci	33	20
E.coli	30	18
Klebsiella spp.	16	10
Staph.aureus	15	9
Staph.epidermidis	9	6
Bacteroides spp.	5	3
Proteus spp.	4	2
Pseudomonas spp.	3	2
Другие	26	16
Candida spp.	22	14
Всего	163	

Клиническое значение инфицированного панкреонекроза

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения, что бактериальная инфекция при панкреонекрозе является наиболее важным фактором, определяющим исход при тяжелых формах панкреатита. Анализ результатов лечения в нашем институте 273 пациентов с панкреонекрозом четко показал, что бактериальное инфицирование некротических масс - наиболее важный фактор риска, предрасполагающий к развитию полиорганной недостаточности и как следствие — к летальному исходу (табл. 2). Системные осложнения значительно чаще наблюдаются у больных с инфицированным некрозом, чем со стерильным [13]. Кроме того, довольно много больных с тяжелой формой панкреатита поддаются консервативной терапии, пока некроз стерилен [14-16], а хирургическая некрэктомия - стандартная процедура при инфицированном панкреонекрозе [2-4, 15, 17]. Таким образом, один из важных принципов всех диагностических и терапевтических алгоритмов при тяжелой форме панкреатита - это выделение больных с инфицированным некрозом.

Параметр	Отношение Odds	95% доверительный интервал		
		мин	макс	
Бактериальный статус	инфицированный/стерильный некроз	4.15	1.72	11.42
Выраженность некроза	30-50%/< 30%	1.78	0.83	4.01
	>50%/30-50%	4.84	1.39	22.65
Этиология	билиарный/алкогольный некроз	0.48	0.20	1.11
	Другой/алкогольный некроз	1.49	0.62	3.90

Диагностика инфицированного панкреонекроза

"Золотым стандартом" диагностики инфицированного панкреонекроза является выполнение тонкоигльной аспирационной пункции под контролем УЗИ или КТ с последующим исследованием приготовленных мазков из полученного материала [18, 19]. Этот вид вмешательства обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но ему присущи все недостатки инвазивных процедур. Поэтому есть предпосылки для определения и выделения лабораторных маркеров, которые позволили бы точно диагностировать наличие инфицирования при панкреатите. Определяя концентрацию С-реактивного белка в плазме, являющегося стандартным маркером панкреонекроза [20- 23], невозможно диагностировать инфицированный некроз. На настоящий момент проводятся клинические исследования большого количества медиаторов воспаления для решения этой задачи. Первые исследования с плазменным прокальцитонином показали, что этот пептид в отличие от других медиаторов воспаления является самым подходящим маркером для верификации инфицированного панкреонекроза [24] (табл. 3). Хотя первые полученные результаты не всегда подтверждаются в других клинических исследованиях [25, 26], уже проводятся хорошо разработанные исследования, которые дадут более подробную информацию по этому вопросу.

Рациональность применения антибиотиков при тяжелой форме панкреатита

При обсуждении вопроса о необходимости антибиотикотерапии при остром панкреатите, следует тщательно выделять три положения:

1. При среднетяжелом течении острого панкреатита без признаков панкреонекроза не требуется проведения антибактериальной терапии. Септические осложнения возникают редко, как правило и функция, и структура железы полностью восстанавливаются. Для предупреждения развития антибактериальной устойчивости не следует применять антибиотики при отечной форме панкреатита.

2. У пациентов с инфицированным панкреонекрозом антибактериальная терапия - обязательная и важная часть проводимого лечения. Антибактериальные препараты должны подбираться на

основе антибиотикограммы и применяться до полного исчезновения признаков местной или системной инфекции. Однако использование одной только антибактериальной терапии для лечения панкреонекроза недостаточно; некрэктомия остается методом выбора у пациентов этой группы. Вопрос о лечении инфицированного панкреонекроза длительным применением антибактериальных препаратов без адекватного хирургического вмешательства находится в стадии клинических исследований [27]. Наш опыт в этом отношении незначителен, и для вынесения какого-либо заключения следует продолжить клинические исследования.

3. Применение антибиотиков в профилактических целях у больных с тяжелой формой острого панкреатита - насущный и до конца не решенный вопрос. Цель профилактики - снижение септических осложнений у больных с панкреонекрозом. За последние годы эта проблема была предметом нескольких экспериментальных и клинических исследований и будет основной в следующем разделе.

Таблица 3. Значение С-реактивного белка (С-белок), прокальцитонина и ИЛ-8 в прогнозировании осложнений острого панкреатита (с разрешения авторов статьи № 24)

Вещество	Прогностический уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
Прогнозирование инфицированного некроза			
Прокальцитонин	>1.8 нг/мл	94%	90%
ИЛ-8	>112 пг/мл	72%	75%
С-белок	>300 мг/л	83%	78%
Прогнозирование полиорганной недостаточности			
Прокальцитонин	>1.8 нг/мл	86%	92%
ИЛ-8	>140 пг/мл	79%	81%
С-белок	>325 мг/л	71%	78%
Прогнозирование летального исхода			
Прокальцитонин	>5.7 нг/мл	100%	92%
ИЛ-8	>140 пг/мл	91%	79%
С-белок	>325 мг/л	64%	72%

История применения антибиотиков при остром панкреатите

Включать или не включать применение антибиотиков в протокол лечения острого панкреатита, было предметом обсуждения в течение десятилетий [28-32]. Положительным моментом применения антибиотиков считается снижение частоты возникновения инфекционных осложнений острого панкреатита. Первые клинические исследования по применению антибиотиков при легкой форме острого панкреатита были проведены 25 лет назад. С течением времени и накоплением опыта нам стало ясно, что септические осложнения в этой группе больных редки, и не удивительно, что предыдущие исследования не смогли выявить какого-либо положительного эффекта от применения антибиотиков у больных с легкой формой острого панкреатита [28]. В течение последующих лет, значительные усилия предпринимались для обеспечения научной основы дальнейших исследований в этой области. Исследовалось клиническое значение бактериальной инфекции при тяжелой форме панкреатита [6-8], тщательно изучалась также фармакокинетика антибиотиков в поджелудочной железе человека [33-37]. Основополагающие исследования сопровождались большим количеством контролируемых клинических испытаний [38-44]. Некоторые положения [45-47] и анализ полученных данных [48, 49] были опубликованы как доказательство целесообразности для применения антибиотиков при тяжелой форме острого панкреатита.

Фармакокинетика антибиотиков широкого спектра действия в ткани поджелудочной железы человека

Большое количество антибиотиков исследовалось на способность проникать в ткань поджелудочной железы, поскольку концентрация в ткани является "золотым стандартом" для антибактериального протокола. Концентрации имипенема, цiproфлоксацина и офлоксацина превышали минимальные подавляющие концентрации для большинства бактериальных возбудителей, в то время как другие, особенно аминогликозиды тобрамицин и нетилмицин, не проникали в ткани поджелудочной железы человека [33, 34]. С фармакокинетической точки зрения, эти препараты могут приниматься во внимание как средства для предотвращения возникновения инфицирования тканей поджелудочной железы, и практически все последующие клинические исследования проводились или с одним из этих препаратов, или с их комбинацией.

Экспериментальные исследования по антибактериальной профилактике

Среди множества экспериментальных исследований применения антибиотиков на модели острого панкреатита у животных только в нескольких была адекватная схема проведения лечения, позволившая сделать достоверные заключения для клинических ситуаций. Большинство методик было разработано для изучения патогенетических путей возникновения инфицирования тканей железы и не позволяло сделать заключение о влиянии антибактериальной терапии на течение и исход заболевания, поскольку период наблюдения за выжившими животными должен составлять по крайней мере 2-3 нед, что достаточно для развития поздних септических осложнений [11, 50-52].

К. Mithoefer и соавт. [53] опубликовали данные о редкой серии экспериментов, которые можно рассматривать как исследование режима лечения. Была использована модель диагностируемого и воспроизводимого по тяжести панкреонекроза у крыс. В течение 7 дней после возникновения панкреатита системно вводили или цiproфлоксацин, или имипенем, а животных наблюдали в течение длительного времени, достаточного для выявления поздних септических осложнений заболевания. На 21-е сутки от начала заболевания изучали частоту инфицирования панкреонекроза, а также летальных исходов в группе получавших препарат животных и в контрольной, не получавшей лечения. Результаты эксперимента наглядно показали, что применение антибиотиков с профилактической целью снижает как частоту септических осложнений тяжелой формы панкреатита, так и летальность в выбранных экспериментальных условиях. Интересно, что была выявлена значительная разница в показателях летальности между животными, получавшими два различных антибиотика. В этом отношении применение цiproфлоксацина дало лучшие результаты по сравнению с имипенемом.

Клинические исследования

Системная антибактериальная терапия

Практически сразу после публикации экспериментальных и фармакокинетических данных по профилактическому применению антибиотиков при панкреонекрозе были начаты соответствующие клинические исследования (табл. 4). В 1993 г. Pederzoli и соавт. опубликовали результаты первого контролируемого клинического исследования, полностью удовлетворяющего требуемым стандартам. Антибактериальную терапию назначали сразу после начала панкреатита, в исследовании принимали участие только пациенты с подтвержденным панкреонекрозом, исследование было контролируемым и с применением только одного антибиотика, с преимущественным накоплением в ткани поджелудочной железы. В этом многоцентровом, рандомизированном исследовании больным внутривенно вводили имипенем - 1 серия (41 больной, по 0.5 г. 3 раза в день). Контрольную группу составили 33 больных, не получавших антибактериальной терапии. Авторы наблюдали статистически достоверное снижение как панкреатогенного, так и непанкреатогенного сепсиса в группе лечения. Однако достоверного различия показателей летальности (12.2% против 7.3%), частоты полиорганной недостаточности, и необходимости хирургического лечения не отмечено. Помимо того, что количество больных, участвовавших в исследовании, слишком мало для определения разницы в выбранных параметрах, этому исследованию были присущи все недостатки многоцентровых исследований. Показания к хирургическому лечению, как и к медикаментозному, могли различаться в 6 больницах, принимавших участие в исследовании.

Во II серии контролируемых исследований больным с острым панкреонекрозом проводили внутривенное ведение цефуросима (3x1.5 г/день), [42]. Антибиотик был выбран в соответствии с антимикробной активностью невзирая на ограниченность информации по фармакокинетическому профилю цефуросима в тканях поджелудочной железы человека. Интересен тот факт, что Sainio и соавторы наблюдали значительное снижение частоты летальных исходов в группе больных, получавших антибактериальную терапию. Ввиду развития или подозрения на развитие бактериального инфицирования в среднем через 6.1 дня от начала заболевания были вынуждены назначить антибиотики 23 из 30 больных, ранее не получавших антибактериальную терапию, что, может быть, свидетельствует о необходимости антибактериальной терапии как существенного компонента лечения в течение первых дней заболевания. Хотя эти результаты и подтверждают

необходимость применения антибиотиков при панкреонекрозе, они неоднозначны. Подчеркивая, что инфицирование некротизированных тканей - основная причина, приводящая к смерти при панкреонекрозе, следовало бы принять во внимание, что снижение летальности связано с уменьшением частоты абсцедирования или инфицирования некротизированных тканей, чего не наблюдалось авторами исследования с цефуроксимом. Кроме того, летальные исходы в течение первых дней развития панкреатита были включены в анализ летальности, хотя маловероятно, что они вызваны септическими осложнениями. Если исключить эти погрешности из анализа, различия не были бы статистически достоверными.

Из 26 больных с панкреонекрозом, получавших в качестве профилактики офлоксацин и метронидазол или не получавших антибактериальной терапии, наша группа обнаружила значительное снижение показателей АРАСНЕ II в течение периода болезни у первых [41].

C. Bassi и соавт., сравнивали применение имипенема (по х 500 мг 3 раза в день) и нефлоксацина (по х 400 мг 3 раза в день) в контролируемых клинических исследованиях у больных с некрозом более 50% паренхимы поджелудочной железы [40]. Ими отмечено, что имипенем эффективнее пefлоксацина снижал частоту инфицирования при панкреонекрозе. Неожиданно, в группе получавших пefлоксацин частота развития инфицирования была сравнима с таковой в контрольных группах в других исследованиях, в которых пациенты не получали антибактериальной терапии [38,42]. В этом исследовании установлено два интересных факта: первый - все пациенты, получавшие имипенем, у которых развилось инфицирование поджелудочной железы, впоследствии умерли; второй - инфицирование *Candida glabrata* часто диагностировалось в группе получавших пefлоксацин и сопровождалось неблагоприятным прогнозом. По нашему мнению, эти поздние находки подтверждают мнение о том, что присоединение грибковой инфекции при панкреонекрозе связано с неблагоприятным прогнозом и может рассматриваться как последствие длительного применения антибиотиков.

В более поздних исследованиях из Финляндии [43] сравнивалось профилактическое и терапевтическое применение имипенема у больных с панкреонекрозом. Больные получали или имипенем профилактически, немедленно после поступления в больницу, или отсроченную терапию имипенемом при наличии показаний к хирургическому лечению панкреонекроза (доказанный инфицированный панкреонекроз или подозрение на инфицирование SIRS). Клиническое состояние 9 больных в группе получавших отсроченную терапию имипенемом значительно улучшилось после начала антибактериальной терапии; эти больные выздоровели без хирургического вмешательства. Тем не менее, все больные в группе лечения, которые подверглись некрэксеквестрэктомии, умерли в поздние сроки заболевания. Это исследование подтверждает, что доказанный инфицированный панкреонекроз до сих пор остается абсолютным показанием к хирургическому вмешательству.

Основываясь на опыте приведенных выше исследований, можно считать, что раннее применение имипенема при лечении всех больных с панкреонекрозом является стандартной процедурой. M. Bucler и соавт. [15] включили профилактическое назначение этих препаратов в протокол лечения больных с панкреонекрозом. В их исследовании участвовало 86 больных, все получали имипенем профилактически, частота инфицирования составила 34% с показателем летального исхода 24% по сравнению с 3.5% летальных исходов в группе больных со стерильным некрозом. Хотя разница, полученная в показателях летальности, достаточна для пропаганды профилактического применения антибиотиков как будущего стандарта в лечении тяжелых форм панкреатита, следует заметить, что частота инфицирования у всех больных не отличалась как от частоты инфицирования в другом исследовании у больных, не применявших профилактически антибиотиков, так и от частоты инфицирования в контрольной группе из ранее опубликованных рандомизированных исследований. Частота инфицирования *Candida albicans* составила 29% в указанных исследованиях, что снова дает повод для размышлений о целесообразности широкого применения антибиотиков, если при этом возрастает риск развития грибковой инфекции с последующим неблагоприятным прогнозом [54].

В рандомизированные исследования включено незначительное количество больных, анализ же всех данных может обеспечить более значимую информацию об исходах лечения у пациентов,

получавших антибиотики с профилактической целью [48, 49]. Фактически же, если принять во внимание результаты всех исследований, то профилактическое применение антибиотиков представляется средством снижения как летальности [48,49], так и частоты септических осложнений [49].

Таблица 4. Данные литературных источников об эффективности профилактического применения антибиотиков у больных панкреонекрозом					
Автор	Год	Антибактериальный препарат	Число больных	Летальность	Инфицирование панкреонекроза
Системное применение антибиотиков					
Pederzoli и соавт. [38]	1993	Имипенем	41	–	+
		Нет	33		
Sainio и соавт. [42]	1995	Цефуроксим	30	+	–
		Нет	30		
Delcenserie и соавт. [39]	1996	Цефтазидим + амикацин + метронидазол	11	–	–
		Нет	12		
Schwarz и соавт. [41]	1997	Офлоксацин + метронидазол	13	–	–*)
		Нет	13		
Bassi и соавт. [40]	1998	Имипенем	30	–	+
		Пефлоксацин	30		
Nordback и соавт. [43]	2000	Имеленем (начальные стадии)	25	–	+**)
		Имипенем (поздние стадии)	33		
Селективная деконтаминация					
Luiten и соавт. [44]	1995	Норфлоксацин	50	+	+
		Колистин			
		Амфотерицин			
		Цефотаксим			
		Нет			

* Достоверное снижение баллов шкалы APACHE II в группе лечения.
 ** Частота хирургических вмешательств значительно меньше в группе лечения.
 Примечание: – нет достоверной разницы, + достоверная разница.

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта

Предположение, что инфицирование панкреонекроза обусловлено бактериями желудочно-кишечного тракта, привело к идее селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (СД) с помощью перорального применения неабсорбирующихся антибиотиков. Показано, что СД снижает нозокомиальное инфицирование у больных в критическом состоянии, а также снижает летальность в группе больных с риском развития септических осложнений [55-58]. В экспериментах на животных с тяжелой формой панкреатита показано снижение, риска развития инфицирования при полноценной деконтаминации кишечника, что дает основания для дальнейшей поддержки теории [50,59,60].

Данные ретроспективного анализа причин и исходов заболевания у 9 больных с панкреонекрозом, получавших СД, сравнивали с более ранними результатами исследований 6 больных, не получавших СД [61]. У всех пациентов наблюдалась острая дыхательная недостаточность, требовавшая проведения ИВЛ. Это исследование пока зало, что у больных, получавших СД, произошло снижение частоты септических осложнений, однако достоверной разницы в показателях летальности не выявлено. Оба исследования были относительно небольшими и длительность их проведения составляла 5 лет. Таким образом, полученные данные могут расцениваться только как слабая поддержка теории о том, что снижение количества бактерий в желудочно-кишечном тракте может приводить к улучшению течения заболевания.

Ранее E. Luiten и соавт. [44] опубликовали результаты рандомизированного, контролируемого

многоцентрового исследования по СД у больных с тяжелой формой острого панкреатита. Рандомизированно отобранные пациенты получали или стандартную терапию без применения антибиотиков, или терапию СД, включавшую пероральный прием колистина сульфата, норфлоксацина и амфотерицина в сочетании с системным введением цефотаксима. Авторы сообщают о снижении летальности вследствие значительного снижения частоты развития инфицированных грамотрицательными бактериями панкреонекрозов. Инфицирование диагностировано у 9 (18%) из 50 больных, получавших СД, по сравнению с 20 (38%) из 52 больных контрольной группы. Хотя общий показатель летальности в этом исследовании довольно высок (22% в группе с СД, 35% в контрольной группе), эти результаты контролируемых исследований впервые подтвердили положительную роль СД у больных с панкреонекрозом.

Обоснованные рекомендации

Сегодня исследователи с энтузиазмом разрабатывают протоколы лечения, основываясь на результатах рандомизированных исследований. Таким образом, не удивительно, что рекомендации по лечению острого панкреатита большинства медицинских ассоциаций включают более или менее четкие позиции, например профилактическое применение антибиотиков при тяжелой форме острого панкреатита (табл. 5). По мнению авторов, эти рекомендации должны восприниматься с некоторой осторожностью. Во-первых, они не базируются на результатах двойных слепых исследований. Хотя часто подразумевается, что клинические исследования по профилактическому применению антибиотиков являются двойными слепыми, в данном случае это не так. Ни одно из них не было слепым, что может быть источником некоторой возрастающей склонности исследователей ожидать положительных результатов в группе лечения. Во-вторых, до настоящего момента не более чем 150 больных прошли лечение при контролируемом профилактическом применении антибиотиков.

Таблица 5. Международные рекомендации по лечению острого панкреатита, содержащие указания по профилактическому применению антибиотиков, включая уровень значимости (приведен в скобках)		
American Collige of Gastroenterology (47)	1997	Правомочно применение антибиотиков в лечении тяжелой формы острого панкреатита
British Society of Gastroenterologist (45)	1998	Существуют некоторые доказательства в поддержку профилактического применения антибиотиков.... Цефуросим – препарат выбора с оптимальным сочетанием эффективности и цены
Santorini Consensus Conference (69)	1999	В случае тяжелой формы острого панкреатита настоятельно рекомендуется профилактическое применение антибиотиков (категория А).
German guidelines* (46)	2000	Профилактическое применение антибиотиков должно быть избирательным. Показанием к профилактической антибактериальной терапии могут быть панкреонекроз, тяжелая форма острого панкреатита (категория В).
* Заключение Ассоциации хирургов Германии (DGC), Немецкого общества абдоминальных хирургов (DGVC) и Немецкого общества по заболеваниям органов пищеварительного тракта (DGVC).		

Тем не менее эти рекомендации пропагандируют применение антибиотиков не только при тяжелой форме панкреатита, но и при легкой. Анкетированный опрос врачей, проведенный в Великобритании и Ирландии, показал, что 88% респондентов применяют профилактически антибиотики в терапии острого панкреатита. 24% из них назначают антибактериальную терапию всем больным с острым панкреатитом [62]. Это означает, что положительный эффект не может ожидаться у значительного числа больных, получающих антибактериальную терапию.

Риск и проблемы профилактического применения антибиотиков

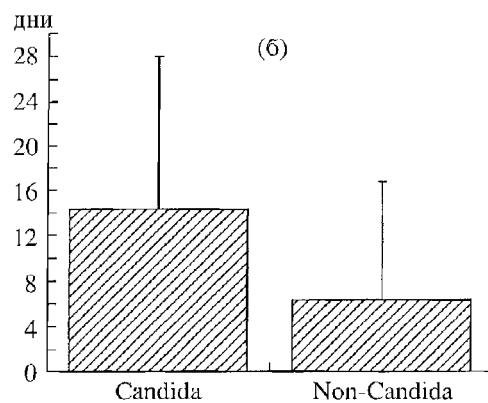
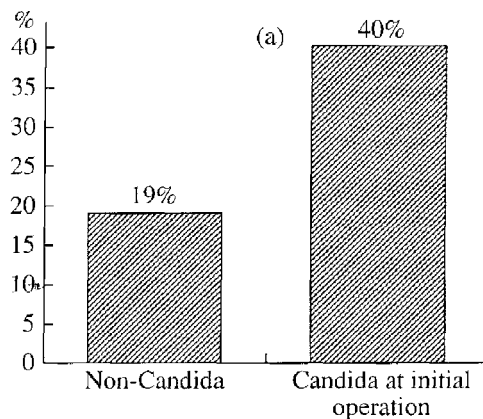
Сведения о том, что использование антибиотиков в профилактических целях позволяет снизить частоту развития тяжелых осложнений панкреонекроза и тем самым улучшить показатель выживаемости, очень противоречивы, поэтому в данной главе не обсуждаются предполагаемые "Риск, цена и выгода". Тем не менее доказано, что длительная антибактериальная терапия может при-

вести к смене спектра возбудителей при панкреонекрозе и появлению стафилококка и других грамположительных микроорганизмов. Этот так называемый бактериальный сдвиг наблюдался у пациентов, получавших имипенем [63] и, как представляется, имеет важное клиническое значение. Более интересны данные о том, что инфицирование полирезистентными микроорганизмами или бактериями, резистентными к антибиотикам, используемым для профилактики, является фактором риска развития смертельного исхода [64].

Дополнительный аспект - это увеличивающаяся частота выявления *Candida* у больных с инфицированным панкреонекрозом, что в большинстве случаев ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [65-68], хотя значимость этого наблюдения может быть подвергнута сомнению [64]. Есть ли связь между инфицированием *Candida* и предыдущей антибактериальной терапией - это другой вопрос для исследований. Основываясь на собственном опыте, авторы считают, что инфицирование *Candida* - результат длительного профилактического применения антибиотиков и ассоциируется с высокой частотой летального исхода (см. рисунок). При обследовании больных с инфицированным панкреонекрозом мы выявили, что больные с наличием получали более длительный курс антибактериальной терапии по сравнению с больными, у которых отсутствовали. Это различие наблюдалось независимо от того, являлись ли *Candida* первоначальным инфицирующим агентом или были вторичными по отношению к другим инфицирующим бактериям [66].

Подводя итог, следует отметить, что есть определенные данные, свидетельствующие об успешном профилактическом применении антибиотиков у больных с панкреонекрозом. Хотя это очень обнадеживающий подход и (на настоящий момент) только применение препаратов, по-видимому, положительно влияет на течение заболевания, однако следует воздержаться от поспешных выводов. Слишком много вопросов в этой области остаются нерешенными, и наш клинический опыт еще очень незначителен.

С точки зрения авторов, необходимо проведение адекватно разработанных, рандомизированных двойных слепых исследований для получения необходимой информации. Такие многоцентровые исследования уже проводятся в Германии с применением комбинации ципрофлоксацин + метронидазол против плацебо, а первые результаты ожидаются в течение 2002 г.



Диагностирование наличие *Candida* у больных с панкреонекрозом. Результаты обследования 92 больных с инфицированным панкреонекрозом, у 22 из них выявлено присутствие *Candida*. а - летальность в группе *Candida*-положительных и *Candida* - отрицательных больных; б - длительность предыдущей антибактериальной терапии. Существует статистически достоверное различие ($p < 0.0001$) между этими двумя группами.