

УДК: 615.33

DOI: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-69-72

**Филиппова О.В.,
Малородова Т.Н.,
Покровская Т.Г.,
Афанасьев Ю.И.****ПАНКРЕАТОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ: ЗНАЧЕНИЕ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА
И СТЕПЕНИ ПРОНИКНОВЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ
ЖЕЛЕЗУ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ**

- 1) доктор медицинских наук, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. ул. Складочная д.1 стр. 17, г. Москва, РФ, 127018
e-mail: ffiona@mail.ru
- 2) доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: malorodova@bsu.edu.ru
- 3) доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: pokrovskaja@bsu.edu.ru
- 4) профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института НИУ «БелГУ». ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: afanasjev@bsu.edu.ru

Аннотация. В обзоре представлены сведения о спектре микроорганизмов, инициирующих развитие клинко-морфологических форм панкреатогенных инфекций. Показано, что при анализируемых патологических состояниях не регистрируются особенности в микробиологическом пейзаже вторичной инфекции поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатке. Представлены сведения по особенностям структуры спектра микроорганизмов при остром панкреатите в контингенте больных итальянской, мексиканской, индийской, китайской, американской и российской популяции людей. Особое внимание в обзоре уделено выбору при остром панкреатите антибактериальных препаратов, основанному на показателях чувствительности к ним выделяемых микроорганизмов и особенностях формирования их терапевтической концентрации в тканях поджелудочной железы или ее секрете. Приведены экспериментальные и клинические данные зарубежных исследователей по степени проникновения различных антибактериальных средств в ткани поджелудочной железы в условиях панкреонекроза и их эффективность в процессе медикаментозной коррекции некротического панкреатита. Проанализированные сведения предопределяют необходимость постоянного проведения на локальном уровне мониторинга микробиологического пейзажа в ассоциации с оценкой его чувствительности и специфичности к назначаемой антибактериальной терапии острого панкреатита в ранние сроки его инфекционных осложнений.

Ключевые слова: панкреонекроз, панкреатогенная инфекция, антимикробные средства, антибиотикорезистентность, степень проникновения антимикробных средств в поджелудочную железу

**Filippova O.V.,
Malorodova T.N.,
Pokrovskaya T.G.,
Afanasiev Y.I.****PANCREATIC INFECTION: ROLE OF MICROBIOLOGICAL
MONITORING AND PENETRATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS
INTO THE PANCREAS IN DETERMINE THERAPEUTIC STRATEGY**

- 1) Doctor of Medical Sciences, Professor; Chair of Pharmaceutical Technology and Pharmacology. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 1-17 Skladochnaya St., Moscow, 127018, Russia
e-mail: ffiona@mail.ru
- 2) PhD in Medicine Sciences, Associate Professor. Department of Pharmacology. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: malorodova@bsu.edu.ru
- 3) Doctor of Medical Sciences, Professor; Department of pharmacology. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: pokrovskaja@bsu.edu.ru
- 4) Doctor of Medical Sciences, Professor; Department of pharmacology Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: afanasjev@bsu.edu.ru

Abstract. The review provides the information on the spectrum of microorganisms, initiating the development of clinical and morphological forms of pancreatogenic infections. It is shown that

when analyzing pathological conditions, features in the microbiological landscape of the secondary infection in the pancreas and the surrounding extraperitoneal cellular tissue are not registered. It provides the information on the structure of the microorganisms spectrum in acute pancreatitis in the patients contingent of Italian, Mexican, Indian, Chinese and Russian populations. Special attention has been paid to the choice in acute pancreatitis antibacterial medications based on indicators of sensitivity to them by allocated microorganisms and features of therapeutic concentrations formation in the pancreas tissues or its secret. Experimental and clinical data of foreign researchers in the degree of penetration of various antibacterial agents in pancreatic tissue in conditions of pancreatic necrosis and their efficiency in the process of drug correction necrotizing pancreatitis. The above information establishes the need for a permanent venue on the local level of microbiological monitoring in association with the assessment of its sensitivity and specificity to appointed antibacterial therapy of acute pancreatitis in the early stages of its infectious complications.

Keywords: pancreatic necrosis, pancreatic infection, an antimicrobial agent, antibiotic resistance, penetration of antimicrobial agents.

Основными клинко-морфологическими формами панкреатогенных инфекций являются инфицированный панкреонекроз и панкреатогенный абсцесс. Срок развития инфицированного панкреонекроза составляет около 2 недель, абсцесса поджелудочной железы – 5 недель от начала развития заболевания. По некоторым сообщениям инфицирование поджелудочной железы и окружающей ее брюшинной клетчатки выявляется на 3-4 сутки. В настоящее время известно, что летальные исходы возникают реже в случае развития панкреатогенной инфекции в сроки позднее 3 недель, чем при присоединении инфекции до 3 недель [15].

По данным литературных источников спектр микроорганизмов представлен, преимущественно микроорганизмами группы Enterobacteriaceae: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и реже другими представителями семейства; *Pseudomonas aeruginosa* из грамположительных микроорганизмов – стафилококки, стрептококки, энтерококки. В ассоциации с аэробами регистрируются анаэробы *Bacteroides* spp. и клостридии [3, 4, 28, 31, 23]. Авторами не выявлено зависимости связи частоты выделения спектра микроорганизмов от формы панкреатогенной инфекции. Необходимо отметить, что по данным Isenmann R. et al. пациенты с инфицированным панкреонекрозом характеризуются более высокой представленностью *Candida* spp., с частотой выявления в 5-15% по сравнению с другими интраабдоминальными инфекциями [20].

При исследовании этиологии тяжелого острого панкреатита в Италии у 68% пациентов определялась смешанная флора. Наиболее частым представителем являлась *Pseudomonas aeruginosa* в (59%), ассоциированная с *Candida albicans* или *C. glabrata*. [17].

При изучении структуры спектра микроорганизмов при остром панкреатите в Мексике в большом проценте случаев обнаруживаются стафилококки, что исследователи связывают с приемом алкоголя [22].

Из 594 штаммов, выделенных китайскими исследователями у больных с острым деструктивным панкреатитом, 418 (70.4%) представлены грамотрицательными бактериями, 142 (23.9%) – грамположительными и 34 (5.7%) – грибами. При этом, наиболее часто выделяемой грамотрицательной бактерией являлась *Escherichia coli* (19.8%), а также *Pseudomonas aeruginosa* (13.0%) и *Acinetobacter baumannii* (11.8%). В структуре грамположительной флоры преобладали *Enterococcus faecium* (10.1%), коагулазонегативные стафилококки (5.4%) и *Enterococcus faecalis* - 2.9% [30].

При оценке структуры возбудителей и ее динамики при панкреонекрозе у 51 пациента индийскими исследователями возбудитель выявлен у 37.3% пациентов; у 27.5% пациентов выделен один возбудитель и у 9.8% пациентов полимикробная инфекция. Кишечная палочка в первую неделю госпитализации обнаружена у 6 из 6 пациентов (100%), на второй неделе лечения - у 5 из 8 (62.5%) пациентов, а после второй недели – у 2 из 5 (40.0%) пациентов. Всего 32 (62.7%) пациента имели признаки экстрапанкреатической инфекции с 53 положительными культурами. Стафилококк наиболее часто выделялся в культурах крови. При исследовании чувствительности выделенных микроорганизмов показано, что большинство бактерий были чувствительны к бета-лактамам, аминогликозидам и имипенему. Авторы считают, что при последующем происходит изменение структуры микрорейзажа от грамотрицательных к грамположительным возбудителям [24].

При изучении спектра возбудителей, выделяемых из желчи румынскими исследователями выявлено, что при проведении антибиотикопрофилактики *Escherichia coli* выявлена у 25 пациентов (42%), в группе контроля – у 14 (27%) пациентов; *Klebsiella pneumoniae* – у 6 (10%) пациентов и у 4 (8%) пациентов; *Enterococcus spp.* – у 8 (13%) пациентов и у 11(21%) пациентов соответственно. *Pseudomonas aeruginosa* выделена только в группе пациентов, которым проводилась антибиотикопрофилактика в 3 (5%) случаев [32].

Бельгийскими исследователями выявлено, что инфекции кровотока возникали у 15% из 45 обследованных пациентов при тяжелом остром панкреатите. При анализе структуры возбудителей преобладали грамположительной флоры – 57% выделенных штаммов. Грамотрицательные микроорганизмы выделены в 35% случаев, грибы – в 8% случаев. Показана связь инфекции кровотока некротическим отделяемым поджелудочной железы [33].

Данные по этиологии основных возбудителей панкреатогенных перитонитов несколько различаются у отечественных авторов. Основными возбудителями инфекционных осложнений при деструктивном панкреонекрозе в Российской Федерации являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae* 24-58%, в частности *Escherichia coli* – 17-35%, и *Klebsiella pneumoniae*– 5-24%, другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – 15-30%). *Pseudomonas aeruginosa* – 11-16%, стрептококки – 8-11%, стафилококки – 5-15%, энтерококки – 3-40% случаев *Bacteroides spp.* и анаэробы 17-48%, грибы рода кандиды – в 5-37% [2, 4].

По результатам исследований в отдельных регионах Российской Федерации наиболее часто встречающимся микроорганизмом являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (16%), *Proteus mirabilis* (5%), *Enterobacter aerogenes* (2%), *Serratia marcescens* (2%). *Pseudomonas aeruginosa* выделена в 7 случаях (19%), *Acinetobacter baumannii* – 2 случаях (4%) [5].

Результаты исследования чувствительности выделенных штаммов показали, микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* сохраняют чувствительность к карбапенемам. [2, 4, 5, 8]. Однако, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) выявлено нарастание резистентности к меропенему, имипенему и эртапенему, соответственно у 2,8, 8,4 и 14,0% изолятов, в

большинстве случаев – *K. pneumoniae*. У 3,7% изолятов выявлена продукция карбапенемаз групп OXA-48 (3,3%) и NDM-1 (0,4%) [10].

Доля штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и резистентных к цефалоспорином, выделенных у пациентов при осложненных интраабдоминальных инфекциях и панкреонекрозе составила до 59% выделенных штаммов энтеробактерий [1]. Уровень резистентности энтеробактерий к амикацину различался по данным различных авторов: показана от 50 до 100% чувствительных штаммов [1, 5]. Невысокая активность отмечена у фторхинолонов. Резистентные к ципрофлоксацину, левофлоксацину штаммов среди *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* выявлялись в 55-67% [1, 5, 8].

В многоцентровом эпидемиологическом исследовании МАРАФОН выявлено нарастание уровня штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) до 78,2%, 90,6% – среди *Klebsiella pneumoniae*, 82,1% – среди *Escherichia coli*. Уровень резистентности к гентамицину достигла 60,4%, ципрофлоксацину 70,5% и триметоприму/сульфаметоксазолу 63,7%. Наиболее эффективными среди не-β-лактамных антибиотиков являлись амикацин, фосфомицин, и тигециклин, к которым резистентными были 36,1%, 14,1% и 15,9% изолятов соответственно [10].

Исследование распространенности грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы (МБЛ), в России (в 1998-2010 гг.), Беларуси и Казахстане (в 2005-2010 гг.) показало увеличение доли МБЛ-положительных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (от 4,5 до 20,3% в период между 2002-2004 и 2006-2007 гг.) [11].

При изучении чувствительности синегнойной палочки у пациентов с панкреонекрозом в отдельных регионах Российской Федерации резистентность к цефтазидиму, цефоперазону и цефипиму составила 57% выделенных штаммов синегнойной палочки. Несколько более высокая активность отмечается у карбапенемов: к меропенему резистентными оказалось 57% штаммов, к имипенему/циластатину – 42%. При анализе данных по ассоциированной резистентности карбапенемрезистентных штаммов выявлено, что 3 штамма (42%) оказались чувствительными к цефепиму и цефтазидиму (28%). Отмечена высокая чувствительность синегнойной палочки к аминогликозидам. Только в 14% случаев – выявлена резистентность к амикацину и в 27% случаев – к гентамицину. Высокий уровень резистентности выявлен у выделенных штаммов синегнойной палочки к фторхинолонам:

выделено 72 % штаммов, резистентных к ципрофлоксацину, 82% – к левофлоксацину [5]. Отсутствие абсолютной перекрестной резистентности у меропенема и имипенема может быть связано с особенностями приобретения резистентности *P. aeruginosa* [9].

Частота выявления и чувствительность грамположительных микроорганизмов в России существенно ниже по сравнению с другими регионами мира: *Staphylococcus aureus* выявляется в 11.5% случаев. При этом уровень метициллинрезистентного золотистого стафилококка составляет 7.1%; *Staphylococcus epidermidis* – 4.8%, *Enterococcus spp.* – 4.8%. [7].

Грамположительная флора представлена штаммами золотистого стафилококка и коагулазонегативного стафилококка и варьирует по данным различных авторов от 15 до 27% выделенных штаммов, при этом 63% штаммов являлись метициллинрезистентными [3, 5, 30].

Общепризнанным является выбор антибактериальных препаратов при остром некротическом панкреатите, основанный на результатах оценки чувствительности выделяемых микроорганизмов и особенностях формирования терапевтической концентрации антибактериальных средств в тканях поджелудочной железы или ее секрете.

Для моделирования острого панкреатита используются несколько моделей: при индуцировании инъекцией внутрипротокового введения желчных кислот [13], с помощью стандартизованной внутрипротоковой инфузии гликодезоксихолевой кислоты и внутривенной церулеина [27], путем перевязки протоков поджелудочной железы с последующим введением прозерина [6].

При экспериментальном исследовании степени проникновения антибактериальных препаратов в ткань поджелудочной железы у крыс без признаков поражения поджелудочной железы показано, что соотношение ткань/плазма для амикацина составило 16%, для амоксициллина/клавулановой кислоты – 24%, для пиперациллина – 27%, офлоксацина - 59%, и 108% – для цефоперазона. Соотношение ткань/плазма у крыс, в условиях моделирования панкреатита, составило соответственно 7%, 23%, 26%, 52% и 70% [29].

У крыс с острым панкреатитом показана высокая степень проникновения в ткань поджелудочной железы цефипима и меропенема. Меропенем превосходил цефепим по способности проникать в некротизированную ткань поджелудочной железы, но оба препарата создавали терапевтическую концентрацию в тканях поджелудочной железы [26].

В исследовании степени проникновения имипенема и цефотаксима через 6 и 48 часов после моделирования острого панкреатита у крыс, показано, что имипенем накапливается в начальной фазе острого некротизирующего панкреатита характеризуется выраженным отеком и снижением поджелудочного капиллярного кровотока и имеет тенденцию к снижению при разрешении отека и прогрессированием некроза ацинарных клеток в процессе заболевания. Выявлена низкая концентрация цефотаксима в отечной ткани поджелудочной железы в ранние сроки после индукции острого некротизирующего панкреатита и ее увеличение с разрешением отека и нормализации поджелудочного капиллярного кровотока [21].

В исследовании, проведенном итальянскими исследователями отмечена высокая степень проникновения в ткани поджелудочной железы у пациентов с панкреонекрозом у имипенема, пefлоксацина, метронидазола и недостаточная – при назначении аминогликозидов, что следует учитывать при назначении антибактериальной терапии панкреонекроза [14].

Изучение концентрации ципрофлоксацина в некрозах поджелудочной железы, перипанкреатических некрозы жировой ткани и жидкости сальниковой сумки у больных с панкреонекрозом показало его эффективность в создании оптимальной органной терапевтической концентрации препарата в процессе медикаментозной коррекции некротического панкреатита. Средний коэффициент проникновения ципрофлоксацина составил 137,5% в жидкости сальниковой сумки, 59,6% (3-214%) в поджелудочной некрозы и 67,1% (1-250%) в перипанкреатических некрозах [12].

При сравнении проникновения ципрофлоксацина и офлоксацина в сок поджелудочной железы после однократного применения внутрь в дозе 500 мг и 400 мг соответственно у пациентов подвергшихся панкреатической трансплантации показано, что концентрация офлоксацина превышает значения минимальной подавляющей концентрации в течение нескольких часов. Концентрация ципрофлоксацина ненадолго превышала минимальную подавляющую концентрацию [16].

По данным немецких исследователей после внутривенного применения цефтазидима в дозе 35 мг/кг у пациентов с панкреатитом его концентрация в тканях поджелудочной железы варьировала от 9 до 79% концентрации цефтазидима в плазме крови. После пяти дней применения антибиотика в дозе 2 грамма три раза в сутки концентрация цефтазидима составила от

1.8 до 6.9 мг/кг в том числе в участках некроза поджелудочной железы. Анализ степени проникновения цефтазида в поджелудочную железу показал потенциальную его эффективность у пациентов с острым некротическим панкреатитом, что связано с созданием терапевтической концентрации препарата в тканях поджелудочной железы. [18].

Исследование проникновения меропенема в панкреатический сок больных, перенесших хирургическое вмешательство на органах гепатобилиарной системы и поджелудочной железы показало, что после 0.5-часовой инфузии 500 мг меропенема в соке поджелудочной создавалась концентрация меропенема выше минимальной подавляющей концентрации для большинства возбудителей [19].

Применение тигециклина показало положительный терапевтический и микробиологический эффект у 6 пациентов с острым панкреатитом при лечении панкреатогенного абсцесса и экстрапанкреатических инфекционных осложнениях [25].

По результатам многочисленных исследований по изучению эффективности профилактического применения антибактериальных препаратов получены весьма противоречивые данные. В мета-анализе проведенном в Германии, не выявлено доказательств снижения смертности и заболеваемости инфицированным панкреонекрозом при проведении профилактического применения антибактериальных средств [34].

По данным другого мета-анализа, проведенного в Китае показано преимущество профилактического применения антибактериальных препаратов, ассоциирующегося с достоверным снижением инфицирования поджелудочной железы, возникновения инфекционных осложнений перипанкреатической области и инфекций вне поджелудочной железы, а также длительностью стационарного лечения, но не влияя на смертность и необходимость хирургического вмешательства при остром некротическом панкреатите [35].

Таким образом, в клинике панкреатогенных инфекций при панкреонекрозе важное значение имеют популяционно-географические микробиологические особенности изучаемой патологии как в этиологическом, так и в выборе схем эффективной антибактериальной терапии.

Приведенные исследования определяют необходимость постоянного проведения на локальном уровне мониторинга микробиологического пейзажа в ассоциации с оценкой его чувствительности к назначаемой

терапии острого панкреатита в ранние сроки его инфекционных осложнений с учетом степени проникновения антимикробных химиотерапевтических средств в поджелудочную железу.

Литература

1. Голуб, А.В. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? / А.В. Голуб, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – №13(2). – С. 158-162.
2. Гучев, И.А. Панкреонекроз. Возможности антибактериальной терапии и профилактики / И.А. Гучев, И.П. Волков, А.М. Иванова // Русский медицинский журнал. – 2007. – №12. – С. 965- 973.
3. Деллинджер, Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э.П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – №5 (2). – С.108-118.
4. Зубков, М.Н. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций / М.Н. Зубков // Фарматека. – 2006. – №4. – С. 2-12.
5. Малородова, Т.Н. Микробиологический пейзаж и антибактериальная терапия при инфицированном панкреонекрозе / Т.Н. Малородова, Ю. И. Афанасьев, Т.Г. Покровская // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – №11(182). – С.45-49.
6. Рагулина, В.А. Эффективность производных 3-гидроксипиридина в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите / В.А. Рагулина, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация, – 2012. – №4 (123). – С. 203-207.
7. Руднов, В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В.А. Руднов, Д.В. Бельский, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – №13(4). – С. 294-303.
8. Решедько, Г.К. Escherichia coli как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ / Г.К. Решедько, А.Г. Щебников, М.В. Морозов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – №13(4). – С. 314-321.
9. Решедько, Г.К. Исследовательская группа РОСНЕТ Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Г.К. Решедько, Е.Л. Рябова, А.Н. Фаращук // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – №8(3). – С. 243-259.
10. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Скленова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – №16(4). – С. 254-265.

11. Эйдельштейн, М.В. Распространённость и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Скленова, О.В. Шевченко // Клиническая микробиология и антиинфекционная химиотерапия. – 2012. – №14(2). – С. 132-152.

12. Adam, U. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis / U. Adam, S. Herms, U. Werner // Infection. – 2001. – №29(6). – P. 326-331.

13. Aho, H.J. Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection / H.J. Aho, T.J. Nevalainen, A.J. Aho // Eur Surg Res. – 1983. – №15(1). – P. 28-36.

14. Bassi, C. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis / C. Bassi, P. Pedersoli, S. Vesentini // Antimicrob Agents Chemother. – 1994. – №38(4). – P. 830-836.

15. Bradley, E.L. 1992. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. September 11–13. Atlanta.

16. Brattström, C. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into human allograft pancreatic juice / C. Brattström, A.S. Malmberg, G. Tydén // J Antimicrob Chemother. – 1988. – №22(2). – P. 213-219.

17. Cinquepalmi, L. Long-term results and quality of life of patients undergoing sequential surgical treatment for severe acute pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis / L. Cinquepalmi, L. Boni, G. Dionigi // Surg Infect (Larchmt). – 2006. – №7. – P. 113-116.

18. Drewelow, B. Penetration of ceftazidime into human pancreas / B. Drewelow, K. Koch, C. Otto // Infection. – 1993. – №21(4). – P. 229-234.

19. Ikawa, K. Penetration of meropenem into human pancreatic juice / K. Ikawa, N. Kondo, A. Nakashima // Scand J Infect Dis. – 2013. – №45(5). – P. 404-406.

20. Isenmann, R. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis / R. Isenmann, M. Schwarz, B. Rau // World J Surg. . – 2002. – №26. – P. 372–376.

21. Foitzik, T. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis / T. Foitzik, H.G. Hotz, M. Kinzig // Gut. – 1997. – Apr; 40(4). – P. 526–530.

22. González-González, J.A. Clinical characteristics of acute pancreatitis in Mexico / J.A. González-González, R. Castañeda-Sepúlveda, M.A. Martínez-Vázquez // Rev Gastroenterol Mex. – 2012. – №77(4). – P. 167-173.

23. Jan J. De Waele. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis / Jan J De Waele, Eric Hoste, Stijn I Blot // Crit Care. – 2004. – №8(6). – P. 504–511.

24. Noor, M.T. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis / M.T. Noor, Y. Radhakrishna, R. Kochhar // JOP. – 2011. – №12(1). – P. 19-25.

25. Occhionorelli, S. Acute necrotizing pancreatitis: can tigecycline be included in a therapeutic strategy? /

S. Occhionorelli, L. Morganti, R. Cultrera // G Chir. – 2015. – №36(1). – P. 15–20.

26. Sağlamkaya, U. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis / U. Sağlamkaya, M.R. Mas, M. Yaşar // Pancreas. – 2002. – №24(3). – P. 264-268.

27. Schmidt, J. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy / J. Schmidt, D.W. Rattner, K. Lewandrowski // Ann Surg. – 1992. – №215(1). – P. 44-56.

28. Schmid, S. The role of infection in acute pancreatitis / S. Schmid, W. Uhl, H. Friess // Gut. – 1999. – №45(2). – P. 311–316.

29. Spicák, J. Penetration of antibiotics into the pancreas in rats: an effect of acute necrotizing pancreatitis / J. Spicák, J. Martínek, F. Závada // Scand J Gastroenterol. – 1999. – №34(1). – P. 92-97.

30. Su, M.S. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis / M.S. Su, M.H. Lin, Q.H. Zhao // Chin Med J (Engl). – 2012. – №125(10). – P. 1772-1776.

31. Uhl, W. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing / W. Uhl, R. Isenmann, M.W. Büchler // New Horiz. – 1998. – №6(2). – P. 72–79.

32. Voiosu TA, Bengus A, Haidar A. Antibiotic Prophylaxis Prior to Elective ERCP Does Not Alter Cholangitis Rates or Shorten Hospital Stay: Results of an Observational Prospective Study of 138 Consecutive ERCPS. *Maedica (Buchar)*. – 2014. – №9(4). – P. 328-332.

33. De Waele, J. Bloodstream infections after surgery for severe acute pancreatitis / J. De Waele, S Blot, F. Colardyn // Pancreas. – 2004. – №28(4). – P. 391–394.

34. Wittau, M. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele // Scand J Gastroenterol. – 2011. – №46(3). – P. 261-270.

35. Xu, T. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis / T. Xu, Q. Cai // Scand J Gastroenterol. – 2008. – №43(10). – P. 1249-1258.

References

1. Golub AV, Dekhnich AV, Kozlov RS. 2011. Antimicrobial Therapy of Complicated Intra-abdominal Infections: What are the success Determinations? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 13(2): 158-162.

2. Guchev IA Volkov, IP, Ivanov AM 2007 Necrotizing pancreatitis. Features antibacterial therapy and prophylaxis. *Russian Medical Journal*, 12: 965- 973.

3. Dellinger EP 2003. Pancreatitis and Associated Infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 5 (2): 108-118.

4. Zubkov MN 2006. Aspects of antibiotic and antimicrobial therapy pancreatic infections. *Farmateka*, 4: 2-12.

5. Malorodova TN, Afanasjev YI, Pokrovskaya TG et al. 2014. Microbiological landscape and antibiotic therapy in infected pancreatic necrosis. *Belgorod State*

University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy, 11(182): 45-49.

6. Ragulina VA Loktionov AL, Konoplya AI, Pokrovskiy.V., SA Alehin et al. 2014. Effects of derivatives 3-hydroxypiridin in correction of the immune and oxydant infringements at the experimental acute pancreatitis. Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy, 4 (123): 203-207.

7. Rudnov VA Belsky DV, Dekhnych AV. 2011. Infection in Russian ICUs. Results of the Nationwide Multicenter Study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 13(4): 294-303.

8. Reshedko GK Tschebnikov AG, Morozov MV et al. 2011. Escherichia coli as nosocomial pathogen in ICUs. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 13(4): 314-321.

9. Reshedko GK, Ryabkov EL, AN Faraschuk et al. 2006. Non-Fermenting Gram-Negative Nosocomial Pathogen in Russian ICUs. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 8(3): 243-259.

10. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EY et al. 2014. Antibiotic Resistance Nosocomial Strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: Results of the Nationwide Multicenter Study MARAFON in 2011–2012. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 16(4): 254-265.

11. Edelstein MV, Skleenova EY, Shevchenko OV. 2012. Prevalence and Molecular Epidemiology of Gram-Negative Bacteria producing Metallo- β -lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 14(2): 132-152.

12. Adam U, Herms S, Werner U, et al. 2001. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. Infection, 29(6): 326-331.

13. Aho HJ, Nevalainen TJ, Aho AJ. 1983. Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection. Eur Surg Res, 15(1): 28-36.

14. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, et al. 1994. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. Antimicrob Agents Chemother, 38(4): 830-836.

15. Bradley EL. 1992. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. September 11–13. Atlanta.

16. Brattström C, Malmberg AS, Tydén G. 1988. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into human allograft pancreatic juice. J Antimicrob Chemother, 22(2): 213-219.

17. Cinquepalmi L, Boni L, Dionigi G, et al. 2006. Long-term results and quality of life of patients undergoing sequential surgical treatment for severe acute pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis. Surg Infect (Larchmt). 7: 113-116.

18. Drewelow B, Koch K, Otto C, et al. 1993. Penetration of ceftazidime into human pancreas. Infection 21(4): 229-234.

19. Ikawa K, Kondo N, Nakashima A, et al. 2013. Penetration of meropenem into human pancreatic juice. Scand J Infect Dis, 45(5): 404-406.

20. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, et al. 2002. Characteristics of infection with Candida species in patients with necrotizing pancreatitis. World J Surg, 26:372–376.

21. Foitzik T, Hotz H G, Kinzig M et al. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis. Gut. 1997 Apr; 40(4): 526–530.

22. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, et al. 2012. [Clinical characteristics of acute pancreatitis in Mexico]. Rev Gastroenterol Mex, 77(4): 167-173.

23. Jan J De Waele, Eric Hoste, Stijn I Blot, et al. 2004. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis. Crit Care, 8(6): 504–511.

24. Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R et al. 2011. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. JOP, 12(1): 19-25.

25. Occhionorelli S., Morganti L., Cultrera R. et al. 2015. Acute necrotizing pancreatitis: can tigecycline be included in a therapeutic strategy? G Chir., 36(1): 15-20.

26. Sağlamkaya U, Mas MR, Yaşar M, et al. 2002. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. Pancreas, 24(3): 264-268.

27. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. 1992. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. Ann Surg. 215(1): 44-56.

28. Schmid S, Uhl W, Friess H et al. 1999. The role of infection in acute pancreatitis. Gut, 45(2): 311–316.

29. Spicák J, Martínek J, Závada F, et al. 1999. Penetration of antibiotics into the pancreas in rats: an effect of acute necrotizing pancreatitis. Scand J Gastroenterol, 34(1): 92-97.

30. Su MS, Lin MH, Zhao QH et al. 2012. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. Chin Med J (Engl), 125(10): 1772-1776.

31. Uhl W, Isenmann R, Büchler MW. 1998. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing. New Horiz, 6(2): 72–79.

32. Voiosu TA, Bengus A, Haidar A, et al. 2014. Antibiotic Prophylaxis Prior to Elective ERCP Does Not Alter Cholangitis Rates or Shorten Hospital Stay: Results of an Observational Prospective Study of 138 Consecutive ERCPS. Maedica (Buchar), 9(4):328-332.

33. De Waele J, Blot S, Colardyn F. 2004. Bloodstream infections after surgery for severe acute pancreatitis. Pancreas, 28(4): 391–394.

34. Wittau M, Mayer B, Scheele J et al. 2011. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol, 46(3): 261-270.

35. Xu T, Cai Q. 2008. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 43(10): 1249-1258.