

ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И АНТИФУНГАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО СЕПСИСА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.1.15

УДК 616.37-002.1+616.94:615.28

Поступила 8.02.2019 г.

В.Г. Фирсова, д.м.н., хирург¹;В.В. Паршиков, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева²;М.В. Кукош, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и трансплантологии²;А.С. Мухин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева²¹Городская больница № 35, ул. Республиканская, 47, Н. Новгород, 603089;²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

Контроль за инфекцией имеет ключевое значение в лечении больных острым панкреатитом (ОП). Течение инфекционного процесса при ОП характеризуется особенностями, предрасполагающими к развитию сепсиса: значительный объем поражения не только поджелудочной железы, но и брюшинной клетчатки; быстро развивающиеся нарушения в иммунной системе; плохое проникновение антибактериальных препаратов в некротизированную ткань; невозможность одновременной хирургической санации очагов. Антибактериальная и противогрибковая терапия больных с инфицированным некрозом, а также с внепанкреатическими инфекциями, ассоциированными с ОП, остается сложной и во многом нерешенной проблемой, в том числе из-за высокой частоты инфицирования полирезистентными микроорганизмами. Использование антимикробных препаратов с целью профилактики инфицирования является предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны, что затрудняет выработку единой стратегии в клинике. Данные метаанализов последних лет не демонстрируют убедительных доказательств эффективности профилактического использования антибактериальных средств в снижении летальности, частоты инфицирования, потребности в хирургическом лечении у больных некротическим ОП. Только два исследования свидетельствуют о преимуществах применения карбапенемов с профилактической целью и один метаанализ содержит доказательства возможного снижения летальности при назначении антибиотиков не позднее 72 ч от начала приступа. Селективная деконтаминация кишечника рассматривается как один из методов профилактики инфицирования, хотя имеющиеся данные не являются строго достоверными.

Основными показаниями к назначению антибактериальных препаратов при ОП считают подтвержденный инфицированный некроз или инфекцию внепанкреатической локализации, а также клиническое подозрение на развитие инфицирования. Внутриаортальная инфузия и местное применение антибиотиков могут увеличить эффективность антибактериальной терапии. Рандомизированные исследования антифунгальной профилактики при ОП отсутствуют, в ряде работ обосновано ее проведение при высоком риске инвазивного кандидоза, который может быть оценен при помощи специальных индексов.

Ключевые слова: острый панкреатит; сепсис; антибиотикотерапия; антибиотикопрофилактика; антифунгальная терапия.

Как цитировать: Firsova V.G., Parshikov V.V., Kukosh M.V., Mukhin A.S. Antibacterial and antifungal therapy for patients with acute pancreatitis at high risk of pancreatogenic sepsis (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(1): 126–138, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.15>

English

Antibacterial and Antifungal Therapy for Patients with Acute Pancreatitis at High Risk of Pancreatogenic Sepsis (Review)

V.G. Firsova, MD, DSc, Surgeon¹;V.V. Parshikov, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov²;M.V. Kukosh, MD, DSc, Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology²;A.S. Mukhin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov²

Для контактов: Фирсова Виктория Глебовна, e-mail: victoriafirsova@mail.ru

¹City Hospital No.35, 47 Respublikanskaya St., Nizhny Novgorod, 603089, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Controlling infection is crucial in treating patients with acute pancreatitis (AP). The infectious process in AP often predisposes to subsequent sepsis by damaging not only the pancreas, but retroperitoneal tissues as well. Among other AP-associated factors, are the rapidly developing immune imbalance, the poor penetration of antimicrobial agents into necrotic tissue, and the impossibility of a single surgical debridement. Antibacterial and antifungal therapy for patients with infected necrosis and AP-associated extra-pancreatic infections remains a complex and largely unresolved problem, partially due to the high occurrence of multiresistant pathogens. The preventive use of antimicrobial agents has been discussed in the literature; however, the lack of consistent results makes it difficult to develop a unified strategy and clinical guidelines on this specific issue. Recent meta-analyses provide no conclusive evidence that antibacterial prophylaxis reduces the infection rate, mortality, or the need for surgical treatment in patients with necrotizing pancreatitis. We found only two studies indicating the benefits of using carbapenems for prophylactic purposes and one meta-analysis indicating a reduction in mortality under antibiotic treatment started no later than 72 h after the onset of the attack. Selective bowel decontamination is considered as one of the preventive anti-infection measures, although the available data may not be fully reliable.

The main indications for antibacterial therapy in patients with AP are confirmed infected necrosis or extra-pancreatic infection, as well as clinical symptoms of suspected infection. Intra-arterial administration or local treatment with antibiotics can increase the efficacy of antibacterial therapy. No randomized studies on antifungal prophylaxis in AP are available; some reports though recommend using such therapy among patients at high risk of invasive candidiasis.

Key words: acute pancreatitis; sepsis; antibiotic therapy; antibiotic prophylaxis; antifungal therapy.

Введение

Инфицирование является фактором риска летального исхода у больных острым панкреатитом (ОП), о чем свидетельствуют значительно более высокие показатели летальности у данной категории лиц, чем у пациентов со стерильным некрозом [1–6]. Течение инфекционного процесса при ОП имеет особенности, предрасполагающие к развитию сепсиса: значительный объем поражения не только поджелудочной железы, но и забрюшинной клетчатки, быстро развивающиеся нарушения в иммунной системе, слабая пенетрация антимикробных препаратов в некротизированную ткань, невозможность одномоментной хирургической санации очагов [7, 8]. Перечисленные аспекты служат логическим обоснованием использования антибактериальных средств с целью профилактики инфицирования очагов некрозов, эффективность которой, сроки проведения и оптимальные препараты для назначения остаются предметом дискуссий [9, 10]. Данные литературы указывают на широкое использование антибактериальных препаратов у больных ОП во всем мире, при этом не вызывает сомнений факт, что раннее и длительное назначение антибиотиков способствует развитию дисбиоза кишечника с последующей диссеминацией полирезистентных штаммов бактерий и грибов, в том числе составляющих обычную микробиоту человека [11, 12]. Все сказанное определяет актуальность анализа текущих концепций и доказательной базы по данной проблеме [13–15].

Формы острого панкреатита и осложнения

В пересмотренной международной классификации Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012)

выделены две формы ОП: интерстициальный и некротический. Некротический панкреатит представлен в свою очередь панкреатическим и/или перипанкреатическим некрозом, который может быть стерильным или инфицированным.

Осложнения ОП разделяются на локальные (панкреатогенные скопления с жидкостным компонентом, компрессия выходного отдела желудка, тромбоз воротной или селезеночной вены, некроз стенки толстой кишки и др.) и системные (ухудшение течения сопутствующих заболеваний).

В течении заболевания определяются две перекрывающиеся друг друга фазы: ранняя (первая неделя от начала приступа) и поздняя (недели и месяцы от начала ОП).

К локальным осложнениям интерстициального панкреатита относятся острое перипанкреатическое жидкостное скопление и панкреатическая псевдокиста. К локальным осложнениям некротического панкреатита относятся острое некротическое скопление и отграниченный некроз.

В течении ОП выделяется преходящая (регрессирует не позднее 48 ч от начала заболевания) и стойкая (сохраняется более 48 ч) органная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая или почечная). К ОП легкой степени тяжести относятся случаи при отсутствии органной недостаточности, локальных или системных осложнений, к ОП средней тяжести — случаи с преходящей органной недостаточностью и/или с наличием локальных или системных осложнений заболевания, к тяжелому ОП — все случаи с развитием стойкой органной недостаточности [16].

В классификации ОП Российского общества хирургов в отличие от международной классификации локальные осложнения не разделяются по отношению к некротической или интерстициальной форме

заболевания. К локальным осложнениям отнесены перипанкреатический инфильтрат (отсутствие отграничения от окружающих тканей, до 4 нед от начала заболевания) и псевдокиста поджелудочной железы (при формировании стенки, после 4 нед от начала заболевания), при инфицировании которых развиваются гнойно-некротический парапанкреатит и панкреатический абсцесс соответственно. Ранней фазе заболевания соответствуют первые две недели от начала приступа, поздней — последующие недели или месяцы. К легкому ОП причисляют случаи, когда не развивается панкреатический некроз и органная недостаточность. К ОП средней тяжести приравнивают клинические ситуации с развитием локальных осложнений заболевания или преходящей органной недостаточности. Тяжелому ОП тождественны варианты заболевания с развитием гнойно-некротического парапанкреатита или стойкой органной недостаточности [17].

Согласно Третьему международному консенсусу по определению сепсиса и септического шока (2016), сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нерегулируемым (неадекватным) ответом организма на инфекцию. Наличие органной дисфункции устанавливается при резком изменении общего счета по шкале SOFA ≥ 2 баллов вследствие инфекции [18].

В соответствии с критериями Европейского центра по контролю и предотвращению заболеваний микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью — полирезистентные — считаются таковыми при наличии резистентности по крайней мере к одному препарату из трех классов антибактериальных средств. Как чрезвычайно устойчивые микроорганизмы определяются при сохранении чувствительности не более чем к двум классам антибиотиков [19].

Профилактическое применение антибактериальных препаратов при остром панкреатите

В ряде исследований [20–27] проанализированы результаты профилактического применения антибактериальных препаратов при ОП: влияние на частоту инфицирования, развитие сепсиса, потребность в оперативном лечении, летальность (табл. 1). Значительное число работ демонстрирует отсутствие достоверного снижения перечисленных показателей при проведении антибиотикопрофилактики [12, 21–24, 28, 29].

В метаанализах [25, 26] сделан вывод о снижении летальности при профилактическом использовании антибактериальных препаратов, при этом в один из них кроме рандомизированных когортных исследований (РКИ) были включены когортные исследования. Необходимо отметить наличие ограничений проведенных метаанализов, существенных для понимания результатов и использования их в практической дея-

тельности. РКИ, составляющие основу метаанализов, включали относительно небольшое количество пациентов (не более 114), лишь некоторые из них были двойными слепыми плацебо-контролируемыми и с выделением подгруппы именно тяжелого ОП. Значительному количеству больных в контрольных группах антибиотики все же назначались в более поздние сроки, при этом учитывался совокупный показатель летальности (и в раннюю фазу, а не только при развитии гнойно-септических осложнений). Представляется также важным, что развитие инфицирования определяется не только использованием антибиотиков, но и совокупностью взаимосвязанных факторов (адекватность инфузионной терапии и нутриционной поддержки, иммунологический статус пациента, необходимость хирургических вмешательств в стерильную стадию у отдельных больных, длительность пареза кишечника и сроки начала энтерального питания и др.).

Сравнение различных классов антибиотиков (цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы) в контексте эффективности их профилактического применения при ОП выявило достоверное снижение частоты инфицирования некроза (но не частоты сепсиса), потребности в хирургическом лечении и летальности только при назначении карбапенемов: имипенема и меропенема в метаанализе [20], имипенема — в исследовании [22].

В метаанализе Т. Укай с соавт. [27] показано, что значение имеют и сроки начала антибиотикопрофилактики: значимое уменьшение частоты инфицирования и летальности достигается при использовании антибактериальных препаратов не позднее 72 ч от начала приступа.

Таким образом, результаты исследований эффективности профилактического применения антибактериальных препаратов при ОП во многом противоречивы и характеризуются средним или относительно низким уровнем доказательности, что нашло отражение и в практических рекомендациях, изложенных в руководствах различных стран [17, 30–33] (табл. 2). Поэтому продолжают поиски критериев, позволяющих лучше стратифицировать пациентов, выделить группу больных с наиболее высоким риском инфицирования, которые более очевидно демонстрируют целесообразность проведения антибиотикопрофилактики. В работе [34] независимыми факторами риска развития инфицированного некроза у больных тяжелым ОП названы повышение внутрибрюшного давления свыше 13 мм рт. ст. и уровень D-димера в сыворотке крови ≥ 933 мкг/л в течение первых трех суток заболевания с чувствительностью и специфичностью 90 и 58%, 95 и 58% соответственно. В исследовании Н.З. Чен с соавт. [5] показано, что в целях прогнозирования инфицирования некроза, а не только для оценки тяжести ОП могут быть использованы максимальные показатели гематокрита, мочевины, С-реактивного белка, прокальцитонина, полученные в

Таблица 1

Метаанализы результатов профилактического применения антибактериальных препаратов при остром панкреатите

Авторы	Характер исследования	Результаты
Dambrauskas Z. et al., 2007 [20]	10 РКИ, 1279 пациентов с некротическим ОП, дополнительный анализ по классам препаратов (цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы)	Карбапенемы, но не другие группы антибиотиков: снижение частоты инфицирования некроза, развития сепсиса, потребности в оперативном лечении
Bai Y. et al., 2010 [21]	9 РКИ, 519 пациентов с некротическим ОП	Не обнаружено снижения летальности, частоты инфицирования некроза
Villatoro E. et al., 2010 [22]	7 РКИ, 404 пациента с некротическим ОП, дополнительный анализ по классам препаратов (бета-лактамы, фторхинолоны, имипенем)	Не установлено снижения летальности, частоты инфицирования некроза и развития внепанкреатических, грибковых инфекций, а также частоты хирургических вмешательств. Имипенем достоверно снижает частоту панкреатической инфекции
Wittau M. et al., 2011 [23]	14 РКИ, 841 пациент с тяжелым ОП	Не отмечено снижения летальности, частоты инфицирования некроза, внепанкреатических инфекций, частоты хирургических вмешательств
Jiang K. et al., 2012 [24]	11 РКИ, 622 пациента с тяжелым ОП	Не выявлено снижения летальности, но могут увеличить выживаемость отдельных групп пациентов
Rada G. et al., 2014 [25]	19 РКИ	Могут способствовать снижению летальности и длительности госпитализации, уровень доказательности низкий
Lim C.L. et al., 2015 [26]	11 РКИ, 864 пациента с некротическим ОП: 1-я группа: РКИ + когортные исследования 2-я группа: только РКИ 3-я группа: только когортные исследования	Не показано снижения частоты инфицирования некроза, грибковых инфекций, хирургических вмешательств. Отмечено снижение летальности (1-я и 3-я группы)
Ukai T. et al., 2015 [27]	6 РКИ, 397 пациентов с некротическим ОП Назначение препаратов не позднее 72 ч от начала приступа или 48 ч после госпитализации	Значимо более низкие показатели летальности, частоты развития инфицированного некроза

Здесь: РКИ — рандомизированные когортные исследования.

Таблица 2

Рекомендации по профилактическому применению антибактериальных препаратов при остром панкреатите в различных странах

Источники	Содержание рекомендации по профилактическому применению антибактериальных препаратов	Сила рекомендации, уровень доказательности
Российские национальные клинические рекомендации, 2015 [17]	ОП средней тяжести — не рекомендуется ОП тяжелый — не рекомендуется первые 3 сут 2-я неделя заболевания — системная антибиотико-профилактика (цефалоспорины III–IV поколений или фторхинолоны II–III поколений в сочетании с метронидазолом, препараты резерва — карбапенемы)	Уровень доказательности — С
Международная ассоциация панкреатологов и Американская панкреатологическая ассоциация, 2013 [30]	Не рекомендуется внутривенное назначение антибиотиков	Сила рекомендации — 1 Уровень доказательности — В
Американский колледж гастроэнтерологии, 2013 [31]	Не рекомендуется	Сила рекомендации — 1 Уровень доказательности — В
Японское практическое руководство, 2015 [32]	Профилактическое назначение антибиотиков при тяжелом ОП и некротическом панкреатите может улучшить прогноз, если осуществляется в течение 72 ч от начала заболевания	Сила рекомендации — 2 Уровень доказательности — В
Институт Американской гастроэнтерологической ассоциации [33]	Профилактическое назначение антибиотиков при ОП не рекомендуется	Рекомендация требует строго индивидуального подхода к пациенту Уровень доказательности низкий

течение первых 48 ч заболевания (гематокрит $\geq 50\%$, мочевины $\geq 8,42$ ммоль/л, уровень С-реактивного белка ≥ 257 мг/л, уровень прокальцитонина $\geq 1,39$ нг/мл). Уровни гематокрита и С-реактивного белка характеризуются относительно низкой чувствительностью и высокой специфичностью (56 и 73%, 45 и 89% соответственно), что означает низкую вероятность развития инфицированного некроза в отсутствие высоких значений этих показателей. Значимость сывороточного уровня D-димера (как независимого фактора риска инфицированного некроза) в этом достаточно масштабном исследовании не была подтверждена. Данные авторов [5] согласуются с результатами других работ [35–38]. При совокупном использовании всех четырех вышеперечисленных параметров в прогнозировании развития инфицированного некроза отмечается чувствительность 68% и специфичность 77% [5].

Уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови в течение 48 ч от начала заболевания отражает возникающую уже в раннюю фазу заболевания иммуносупрессию. Пороговый уровень лимфоцитов $\leq 0,66 \cdot 10^9$ /л свидетельствует о высокой вероятности развития инфицированного некроза с чувствительностью 83,7% и специфичностью 66,7% [39].

В исследовании Zeng Y.B. с соавт. [40] определены следующие показатели, свидетельствующие о высоком риске инфицирования некроза: повышенный уровень лактатдегидрогеназы, высокий показатель индекса тяжести ОП при КТ, поздно начатая инфузионная терапия и гипоксемия.

Согласно результатам анализа, проведенного С. Garret с соавт. [41], независимыми факторами риска инфицированного некроза могут служить наличие полиорганной недостаточности в ранней фазе заболевания, а также портоспленомезентериальной венозной тромбоза. На связь такого тромбоза с развитием инфицирования указывают и другие исследователи, хотя связующие механизмы патогенеза остаются неясными [42]. Возникновение органной дисфункции требует более «агрессивной» тактики, включая катетеризацию центральной вены, мочевого пузыря, в ряде случаев — инвазивную вентиляцию легких, которые увеличивают риск инфекций [29].

Ранняя полиорганная недостаточность наиболее часто возникает у больных с распространенным некрозом, который представляет еще один фактор риска инфицирования [43, 44]. На высокую частоту панкреатической инфекции у пациентов с распространенным некрозом, особенно в сочетании с динамической кишечной непроходимостью в ранней фазе заболевания, указывает и R.A. Moran с соавт. [45]. Согласно данным работы [46], предикторами развития инфицированного некроза являются высокий балл по шкале APACHE II и гипотензия в течение первой недели заболевания.

Следующий фактор, ассоциированный с высокой вероятностью панкреатической инфекции, — билиарная этиология заболевания. В основе патогенеза

билиарного ОП лежит нарушение проходимости большого дуоденального сосочка и возникающая вследствие этого желчная и панкреатическая гипертензия. Острая обструкция конкрементом приводит к повреждению гепатоцитов, нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот и быстрому развитию холангита, что способствует инфицированию зон некрозов в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке [47].

Большинство исследователей придерживаются мнения, что ведущим механизмом инфицирования при ОП является транслокация бактерий через кишечную стенку в системный кровоток, что подтверждает преобладание кишечной флоры в первичных посевах из очагов некрозов и при исследовании образцов крови методами секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты [5, 48–51]. Транслокация бактерий определяется как процесс, при котором бактерии или макромолекулы бактериальных антигенов (липополисахариды, пептидогликаны), в норме находящиеся в просвете желудочно-кишечного тракта, преодолевают кишечный барьер и проникают в стерильные в обычных условиях ткани, где могут вызывать инфекционный процесс или активировать иммунную систему с последующим развитием органной дисфункции и недостаточности [52].

В настоящее время кишечнику отводится большая роль в процессах системного воспаления, сепсиса, в развитии синдрома полиорганной недостаточности, прогрессировании ОП [53–56]. Повреждение кишечного барьера при ОП обусловлено нарушениями микроциркуляции в результате повышения внутрикишечного давления, шока, возникновения микротромбозов [57]. Это послужило основой для концепции использования антибактериальных препаратов с целью селективной деконтаминации кишечника (СДК), которая состоит в подавлении потенциально патогенных микроорганизмов (грамотрицательных бактерий, метициллин-чувствительного золотистого стафилококка, дрожжевых грибов) в пользу комменсальных анаэробных бактерий [52, 58, 59]. В классическом варианте СДК включает [60]:

1) короткий курс (4 дня) парентеральных антибиотиков для контроля за эндогенными инфекциями, вызванными потенциально патогенными микроорганизмами, присутствующими в микрофлоре пациента на момент поступления;

2) назначение пероральных неабсорбируемых антибиотиков (например, комбинация полимиксина Е, тобрамицина, амфотерицина В) для контроля за вторичными эндогенными инфекциями, вызванными микробами, попавшими из ротоглотки и кишечника при нахождении пациента в отделении интенсивной терапии;

3) высокий уровень гигиены, предотвращающий экзогенное инфицирование;

4) микробиологический контроль (полость рта, прямая кишка) дважды в неделю для отслеживания эф-

фективности СДК и выявления резистентных микроорганизмов в ранние сроки.

Оценке эффективности СДК при ОП посвящено ограниченное количество исследований, из которых только одно [61], проведенное в 1995 г., было рандомизированным контролируемым. В нем сделано заключение о значительном снижении летальности и количества осложнений у больных тяжелым ОП при проведении СДК. Однако полученные результаты следует принимать во внимание с учетом нерандомизированного назначения системных антибиотиков (вне схемы СДК) пациентам, включенным в исследование. Несмотря на то, что СДК не сопровождается достоверным увеличением частоты инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, она может способствовать селекции таких штаммов у отдельных пациентов, особенно при их длительном нахождении в отделении интенсивной терапии, что обуславливает необходимость тщательного микробиологического контроля при ее проведении [60, 62–64]. В настоящее время многие авторы признают вероятную целесообразность СДК у пациентов с тяжелым ОП, но для повышения уровня доказательности требуется проведение дальнейших исследований в этой области [30, 43, 58, 65]. В международных практических руководствах последних лет рекомендации относительно СДК при ОП отсутствуют [17, 32, 33].

Антифунгальная профилактика при остром панкреатите

Грибы при первичных посевах из очагов инфицированного некроза выделяются у 6–46% пациентов с ОП [3, 51, 66–70]. Существенный размах сообщаемой частоты грибковой инфекции обусловлен различными способами подсчета процентной доли микозов (на всю популяцию больных ОП, среди пациентов с некротическим панкреатитом, с тяжелым ОП), а также трудностью разделения колонизации кандидами и инвазивного кандидоза ввиду сложностей культуральной диагностики [71]. У пациентов с развитием инфицирования в стадии ограниченного некроза (позднее 4 нед от начала заболевания) на фоне применения антибиотиков частота грибковой инфекции достигает 27% [72]. Согласно данным А. Hall с соавт. [73], доля пациентов отделения интенсивной терапии с тяжелым ОП, осложненным инвазивным кандидозом, составляет 18%. Наиболее часто наблюдается инфицирование различными видами кандид, среди которых преобладает *Candida albicans* [67, 73, 74].

У больных тяжелым ОП отмечается сочетание целого ряда факторов риска грибковой инфекции: наличие центрального венозного катетера, полное парентеральное питание, применение антибиотиков широкого спектра действия [75], хотя метаанализ [26] не подтвердил наличия связи между системным профилактическим применением антибиотиков и грибковыми инфекциями. Увеличение количества

осложнений и летальности при развитии кандидозной инвазивной инфекции, крайне трудная эрадикация грибов из плохо перфузируемой, частично некротизированной ткани поджелудочной железы при уже наступившей колонизации, а также возможность продолжить консервативное лечение при включении антифунгальных препаратов в схему терапии и отсрочить таким образом выполнение хирургического вмешательства — эти факторы могут служить обоснованием для антифунгальной профилактики [70, 74, 76]. Однако до настоящего времени не проведено масштабных РКИ, посвященных роли профилактики грибковой инфекции при некротическом ОП, а ее значение четко не определено.

В японском практическом руководстве последнего пересмотра [32] рутинное применение антифунгальной профилактики при ОП не рекомендовано. В российских национальных клинических рекомендациях, руководствах Международной ассоциации панкреатологов и Американской панкреатологической ассоциации, Института Американской гастроэнтерологической ассоциации указания по данному вопросу отсутствуют [17, 30, 33]. В ряде работ были предприняты попытки выделения группы больных (среди тяжелых хирургических пациентов, включая тяжелый ОП) высокого риска развития инвазивного кандидоза. Именно у пациентов высокого риска антифунгальная профилактика будет способствовать снижению летальности, в то время как ее проведение у пациентов с низким риском инвазивного кандидоза может привести к развитию полирезистентности грибковых штаммов [73]. С этой целью было предложено использовать специальные балльные системы (индексы), в частности: *Candida score* (CS), *Modified invasive candidiasis score* (MICS), *Candida colonization index score* (CCIS). Индекс CS рассчитывается следующим образом: полное парентеральное питание, хирургическое вмешательство, мультифокальная колонизация — 1 балл, тяжелый сепсис — 2 балла. В индексе MICS учитывается в качестве критериев любое назначение системных антибиотиков или наличие центрального венозного катетера в сочетании по меньшей мере с двумя факторами из нижеперечисленных: полное парентеральное питание, диализ, «большое» хирургическое вмешательство, применение глюкокортикоидов или иммунодепрессантов. Индекс CCIS определяется как отношение числа зон колонизации кандидами (ротовая полость, трахеобронхиальное дерево, мочевыводящие пути, отделяемое из дренажа полости абсцесса) к общему числу обследованных зон на наличие кандид.

В работе А. Hall с соавт. [73] проведено сравнение ценности перечисленных индексов для прогноза инвазивного кандидоза среди больных тяжелым ОП и установлено, что все из них характеризуются низкой чувствительностью (<70%) и низкой положительной прогностической ценностью (<50%), но высокой отрицательной прогностической ценностью (72, 85 и 91% для CS, MICS и CCIS соответственно); наибольшей

специфичностью обладает индекс CS (85%). По мнению авторов, при значении индекса CCIS <0,5 существует низкая вероятность инвазивного кандидоза, а назначение с целью профилактики антигрибковых препаратов обосновано лишь при CCIS >0,5. Другие исследователи считают, что использование CCIS >0,5 для старта антифунгальной профилактики не является обоснованным (такие значения индекса наблюдаются более чем у 25% пациентов отделений интенсивной терапии); это приводит к чрезмерному применению противогрибковых препаратов, изменению экологии кандид и их лекарственной чувствительности [77, 78]. Однако выводы этих авторов, в отличие от данных A. Hall с соавт. [73], получены при изучении пациентов отделений интенсивной терапии без выделения категории больных тяжелым ОП.

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики у больных с высоким риском инвазивного кандидоза является флуконазол в дозе 400 мг в сутки. Препаратами резерва при непереносимости флуконазола или высоком риске наличия резистентности к нему считают эхинокандины [71].

Антибактериальная и противогрибковая терапия у больных с инфицированным некрозом

Целесообразность применения антибактериальных препаратов при инфицированном некрозе очевидна, в то же время своевременная диагностика инфицирования представляет определенные трудности. Газ при КТ выявляется только у 40% больных инфицированным некрозом [79]. Тонкоигольная аспирация (ТИА) может давать до 12–25% ложноотрицательных результатов и до 14% — ложноположительных [79, 80]. Необходимость частых повторных исследований в ходе динамического наблюдения за больным сопряжена со значительной лучевой нагрузкой, а также с опасностью вторичного инфицирования при ТИА. В современных международных практических руководствах рутинное применение ТИА для диагностики инфицированного некроза не рекомендуется [30, 32].

Уровень упоминаемого ранее прокальцитонина в сыворотке крови $\geq 3,5$ нг/мл в течение двух дней подряд у больных тяжелым ОП в отношении панкреатической инфекции обладает чувствительностью и специфичностью 93 и 88% соответственно. Однако это справедливо только для больных с полиорганной недостаточностью, при ее отсутствии данный показатель не может служить маркером инфицирования [81]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность сывороточного уровня прокальцитонина, его определение всегда требует клинической оценки пациента. Этот параметр не может быть использован отдельно в качестве абсолютного маркера инфицированности [82]. В исследовании, проведенном R. Qu с соавт. [83], показано, что целесообразно применять

сывороточный уровень прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл как дополнительный аргумент для начала антибактериальной терапии при клинических признаках инфицирования.

В настоящее время все большее значение для изменения тактики лечения при подозрении на инфицированный некроз, в том числе для стартового назначения антибактериальных препаратов, помимо лабораторного, микробиологического подтверждения инфицирования приобретают клинические признаки в виде ухудшения состояния больного, усиления болей, лихорадки, нарастания воспалительных изменений в анализе крови [30, 32, 84]. Это не позволяет четко разграничить профилактическое и лечебное применение антибиотиков.

Выбор антибактериального препарата при подозрении на инфицированный некроз до микробиологической верификации возбудителя и определения его чувствительности основывается на учете антимикробного действия конкретного медикамента в отношении наиболее часто определяемых первичных возбудителей панкреатической инфекции, каковыми являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококки [50, 70, 72]. Наилучшим (ультрашироким) спектром действия характеризуются карбапенемы, среди которых эртапенем не обладает клинически значимой активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и не способствует таким образом селекции полирезистентных штаммов этого микроорганизма [85]. Важным фактом, свидетельствующим в пользу назначения карбапенемов, является доказанная в двух РКИ эффективность именно этого класса антибиотиков [20, 22].

Постановка диагноза инфицированного некроза является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов [86]. Несмотря на то, что большинство больных с панкреатической инфекцией требуют хирургического вмешательства, имеющийся клинический опыт свидетельствует о возможности исключительно консервативного лечения ее у отдельных категорий пациентов при тщательно контролируемой целевой антибактериальной терапии [87–92]. Выбор препарата для антибиотикотерапии при инфицированном некрозе определяется микробом-возбудителем и его спектром чувствительности. Панкреатическая инфекция чаще всего является мономикробной, с переходом от грамотрицательных к грамположительным микроорганизмам в ходе прогрессирования заболевания. Внепанкреатические инфекции при ОП чаще имеют полимикробный характер [49]. Инфицирование полирезистентными микроорганизмами — независимый фактор риска летального исхода при ОП, представляющий серьезную проблему для антимикробной терапии таких пациентов [51, 70, 88, 93].

В качестве возможного способа преодоления резистентности рассматривается использование постоянной внутривенной инфузии антибиотиков, однако убедительные доказательства преимущества такой

схемы лечения при тяжелых бактериальных инфекциях не представлены [94].

Применение антибактериальных препаратов путем продленной регионарной внутриартериальной инфузии (ПРАИ) направлено на улучшение их пенетрации в ткань поджелудочной железы, которая снижена при внутривенном введении ввиду возникающих при некротическом панкреатите тромбозов и вазоспазма. Для осуществления ПРАИ после выполнения КТ с внутривенным болюсным контрастированием и ангиографии кончик катетера размещают в артерии, снабжающей наибольшую зону гипоперфузии в поджелудочной железе. В ряде исследований отмечены обнадеживающие результаты ПРАИ в виде повышения показателя выживаемости при значимом уменьшении количества осложнений ОП и продолжительности госпитализации [95–97]. Напротив, в работе Т. Hamada с соавт. [98] не получено снижения показателя летальности при проведении ПРАИ, а частота вмешательств, связанных с гнойными осложнениями, была выше. В метаанализе, включающем 6 РКИ и 390 пациентов, которым проводилась инфузия антибиотиков в сочетании с ингибиторами протеаз, сделано заключение об эффективности метода у больных тяжелым ОП [99]. В международных практических руководствах указывается на возможную эффективность ПРАИ при тяжелом ОП, но рекомендации по ее применению отсутствуют [30, 32]. В российских клинических рекомендациях указания по внутриартериальному введению антибиотиков не освещены [17].

Местное применение антибактериальных и антифунгальных препаратов через чрескожный катетер или эндоскопический трансмуральный дренаж обосновано с точки зрения повышения локальной концентрации препарата в очаге некроза, когда диффузионная способность антибиотика является главным фактором, определяющим его пенетрацию в некротическую ткань. При использовании математической модели для вычисления диффузионных коэффициентов установлено, что пиперациллин, цефтриаксон, имипенем, гентамицин, цiproфлоксацин, метронидазол, ванкомицин обладают хорошей способностью диффундировать в ткань поджелудочной железы. Имипенем показывает наибольшую эмпирическую эффективность за счет проникновения в глубоко расположенные зоны и длительного сохранения активности, в то время как тигециклин и линезолид не могут быть рекомендованы для местного лечения [100]. В нескольких исследованиях показана эффективность местного применения антибактериальных и противогрибковых препаратов, включая внутритканевую электрофорез [3, 101, 102].

Еще одной терапевтической возможностью местного применения антимикробных средств является использование индивидуально подобранного комплекса бактериофагов у больных, инфицированных полирезистентными штаммами, однако до настоящего вре-

мени имеются лишь единичные сообщения по данному вопросу [103].

Заключение

Анализ литературных данных последних лет показывает, что проблема применения антибактериальных и антифунгальных препаратов при остром панкреатите остается нерешенной. Результаты проведенных работ неоднозначны, что объясняется трудностями создания адекватного дизайна и зависимостью традиционно выбираемых конечных точек исследования (летальности, частоты инфицирования, потребности в хирургическом лечении и др.) от многих факторов, а также малым количеством многоцентровых исследований, в которых использовались бы однотипные критерии разделения пациентов на группы. Поэтому решение о включении антимикробных препаратов в комплекс лечебных мероприятий у больных острым панкреатитом не может быть стандартизированным, требует взвешенного подхода с оценкой особенностей течения заболевания у конкретного пациента и, при необходимости, коллегиального мнения хирургов, специалистов интенсивной терапии, клинического фармаколога.

Профилактическое применение антибиотиков обосновано в первую очередь у больных с наличием факторов высокого риска развития инфицированного некроза, которые взаимосвязаны: ранней органной недостаточности, распространенного некроза, внутрибрюшной гипертензии и динамической кишечной непроходимости, выраженной иммуносупрессии уже в ранней фазе заболевания (что может быть оценено, например, по снижению абсолютного числа лимфоцитов). Независимыми факторами высокого риска являются билиарная этиология острого панкреатита и портоспленомезентериальный венозный тромбоз, обнаруживаемый при КТ, а также высокие значения следующих лабораторных показателей, полученных в течение первых 48 ч заболевания: гематокрит $\geq 50\%$, мочевины $\geq 8,42$ ммоль/л, уровень С-реактивного белка ≥ 257 мг/л, уровень прокальцитонина $\geq 1,39$ нг/мл. Для гематокрита и С-реактивного белка ввиду низкой чувствительности и высокой специфичности этих показателей важны не столько высокие значения их уровня, сколько их полное отсутствие, что соответствует низкой вероятности развития инфицированного некроза.

Другим аспектом антибиотикопрофилактики является ее использование у пациентов при появлении клинических признаков инфицирования (лихорадки, сохраняющегося болевого синдрома, лейкоцитарного сдвига в анализе крови). Согласно современным практическим рекомендациям, при подозрении на инфицированный некроз можно воздержаться от рутинного применения тонкоигольной аспирации и повторных КТ-исследований с целью подтверждения инфицирования и ориентироваться только на клинический статус больного [30, 32]. При выборе

препарата для антибиотикопрофилактики следует учитывать, что только для карбапенемов получены доказательства их влияния на снижение частоты инфицирования некроза. Применение методики селективной деконтаминации кишечника с целью профилактики инфицирования некроза может быть эффективно у больных тяжелым острым панкреатитом, но в отсутствие доказательной базы рекомендаций по ее назначению не выработано.

Роль антифунгальной профилактики остается неясной. Ни в одном из современных практических руководств по ведению больных острым панкреатитом не приводится указаний по ее применению. Представляется целесообразным назначение противогрибковых препаратов больным с высоким риском развития инвазивного кандидоза, который может быть оценен при помощи специальных шкал (Candida score, Modified invasive candidiasis score, Candida colonization index score). Перспективно выделение пациентов с высоким риском кандидоза при помощи некультуральных методов серологической диагностики с определением антител к ростовым трубкам *Candida albicans*, бета-1,3-D-глюкана, маннан-антигена и антител к маннану [77, 104]. Препаратом выбора для антифунгальной профилактики является флуконазол при отсутствии информации о высокой распространенности резистентных к указанному препарату штаммов по данным локального мониторинга в конкретном отделении интенсивной терапии.

Антимикробная терапия инфицированного некроза должна сопровождаться многократными повторными микробиологическими исследованиями материала не только из зон некрозов, но и из ротоглотки, бронхального дерева (мокрота, отделяемое из эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли), мочевых путей, а также крови для контроля панкреатической и внепанкреатической инфекции, раннего выявления полирезистентных штаммов микроорганизмов. Для преодоления резистентности микробов могут быть эффективны альтернативные пути введения антибактериальных и противогрибковых препаратов — продленная внутривенная инфузия, внутриартериальное и местное введение через установленный катетер.

Вышеперечисленные аспекты проблемы применения антибактериальных и антифунгальных препаратов у больных ОП свидетельствуют о значительном числе задач, которые необходимо решить в ходе дальнейших исследований.

Вклад авторов: В.Г. Фирсова — подбор и анализ литературных источников, написание обзора; В.В. Паршиков — анализ и редактирование; М.В. Кукош и Мухин А.С. — финальное редактирование работы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Guo Q., Li A., Xia Q., Liu X., Tian B., Mai G., Huang Z., Chen G., Tang W., Jin X., Chen W., Lu H., Ke N., Zhang Z., Hu W. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg* 2014; 259(6): 1201–1207, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000264>.
2. Sabo A., Goussous N., Sardana N., Patel S., Cunningham S.C. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP* 2015; 16(2): 125–135.
3. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2016; 16(5): 698–707, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.07.004>.
4. Forsmark C.E., Vege S.S., Wilcox C.M. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1972–1981, <https://doi.org/10.1056/nejmra1505202>.
5. Chen H.Z., Ji L., Li L., Wang G., Bai X.W., Cheng C.D., Sun B. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(30): e7487, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007487>.
6. Sternby H., Bolado F., Canaval-Zuleta H.J., Marra-López C., Hernando-Alonso A.I., Del-Val-Antoñana A., García-Rayado G., Rivera-Irigoien R., Grau-García F.J., Oms L., Millastre-Bocos J., Pascual-Moreno I., Martínez-Ares D., Rodríguez-Oballe J.A., López-Serrano A., Ruiz-Rebollo M.L., Viejo-Almanzor A., González-de-la-Higuera B., Orive-Calzada A., Gómez-Anta I., Pamies-Guilabert J., Fernández-Gutiérrez-Del-Álamo F., Iranzo-González-Cruz I., Pérez-Muñante M.E., Esteba M.D., Pardillos-Tomé A., Zapater P., de-Madaria E. Determinants of severity in acute pancreatitis: a nation-wide multicenter prospective cohort study. *Ann Surg* 2019; 270(2): 348–355, <https://doi.org/10.1097/sla.00000000000002766>.
7. Mayerle J., Dummer A., Sendler M., Malla S.R., van den Brandt C., Teller S., Aghdassi A., Nitsche C., Lerch M.M. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(Suppl 2): 47–51, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07011.x>.
8. Thomson J.E., Brand M., Fonteh P. The immune imbalance in the second hit of pancreatitis is independent of IL-17A. *Pancreatology* 2018; 18(3): 246–252, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.007>.
9. Mourad M.M., Evans R., Kalidindi V., Navaratnam R., Dvorkin L., Bramhall S.R. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99(2): 107–112, <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0355>.
10. Mandal A.K., Chaudhary S., Shrestha B., Paudel M.S., Poudyal N.S., Paudel B.N., Bhattarai B., Ray S.K., Ray N.M. Efficacy of prophylactic use of ciprofloxacin and metronidazole in mild and moderately severe acute pancreatitis. *J Nepal Med Assoc* 2017; 56(206): 207–210, <https://doi.org/10.31729/jnma.3130>.
11. Soares F.S., Amaral F.C., Silva N.L.C., Valente M.R., Santos L.K.R., Yamashiro L.H., Scheffer M.C., Castanheira F.V.E.S., Ferreira R.G., Gehrke L., Alves-Filho J.C., Silva L.P., Báfica A., Spiller F. Antibiotic-induced pathobiont dissemination accelerates mortality in severe experimental pancreatitis. *Front Immunol* 2017; 8: 1890, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01890>.
12. Nakaharai K., Morita K., Jo T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Early prophylactic antibiotics for severe acute

pancreatitis: a population-based cohort study using a nationwide database in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(9): 753–758, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.009>.

13. Talukdar R., Ingale P., Choudhury H.P., Dhingra R., Shetty S., Joshi H., Pradeep K.R., Mahapatra L., Mazumder S., Pradeep J.K., Thakker B., Chaudhary A., Kumar A., Nageshwar Reddy D., Rao G.V., Ramesh H., Bhat N., Garg P., Kochhar R. Antibiotic use in acute pancreatitis: an Indian multicenter observational study. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33(5): 458–465, <https://doi.org/10.1007/s12664-014-0494-7>.

14. Baltatzis M., Jegatheeswaran S., O'Reilly D.A., Siriwardena A.K. Antibiotic use in acute pancreatitis: global overview of compliance with international guidelines. *Pancreatol* 2016; 16(2): 189–193, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.12.179>.

15. Barrie J., Jmdar S., Smith N., McPherson S.J., Siriwardena A.K., O'Reilly D.A. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2018; 18(7): 721–726, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.485>.

16. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102–111, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.

17. Российское общество хирургов. *Острый панкреатит. Клинические рекомендации*. 2015. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendacii-ostromu-pankreatitu.html>. Russian Society of Surgeons.

Ostryy pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii [Acute pancreatitis. Clinical guidelines]. 2015. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendacii-ostromu-pankreatitu.html>.

18. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

19. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268–281, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.

20. Dambrauskas Z., Gulbinas A., Pundzius J., Barauskas G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(4): 291–300, <https://doi.org/10.3390/medicina43040036>.

21. Bai Y., Gao J., Zou D.-W., Li Z.S. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 705–707, <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.676>.

22. Villatoro E., Mulla M., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12(5): CD002941, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002941.pub3>.

23. Wittau M., Mayer B., Scheele J., Henne-Bruns D., Dellinger E.P., Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(3): 261–270, <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.531486>.

24. Jiang K., Huang W., Yang X.N., Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(3): 279–284, <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i3.279>.

25. Rada G., Peña J. Is antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis beneficial? *Medwave* 2014; 14(7): e6004, <https://doi.org/10.5867/medwave.2014.07.6004>.

26. Lim C.L., Lee W., Liew Y.X., Tang S.S., Chlebicki M.P., Kwa A.L. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(3): 480–491, <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2662-6>.

27. Ukai T., Shikata S., Inoue M., Noguchi Y., Igarashi H., Isaji S., Mayumi T., Yoshida M., Takemura Y.C. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(4): 316–321, <https://doi.org/10.1002/jhbp.221>.

28. Ignatavičius P., Vitkauskienė A., Pundzius J., Dambrauskas Z., Barauskas G. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2012; 14(6): 396–402, <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00464.x>.

29. Pando E., Alberti P., Hidalgo J., Vidal L., Dopazo C., Caralt M., Blanco L., Gómez-Gavara C., Bilbao I., Balsells J., Charco R. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2018; 18(5): 486–493, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.481>.

30. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(4 Suppl 2): e1–e15, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.

31. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1400–1415, <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.

32. Yokoe M., Takada T., Mayumi T., Yoshida M., Isaji S., Wada K., Itoi T., Sata N., Gabata T., Igarashi H., Kataoka K., Hirota M., Kadoya M., Kitamura N., Kimura Y., Kiriya M., Shirai K., Hattori T., Takeda K., Takeyama Y., Hirota M., Sekimoto M., Shikata S., Arata S., Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(6): 405–432, <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>.

33. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1096–1101, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>.

34. Ji L., Lv J.C., Song Z.F., Jiang M.T., Li L., Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15(4): 428–433, [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(15\)60043-1](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(15)60043-1).

35. Talukdar R., Nechutova H., Clemens M., Vege S.S.

- Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis? *Pancreatology* 2013; 13(4): 355–359, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.003>.
36. Dias B.H., Rozario A.P., Olakkengil S.A., Anirudh V. Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77(S3): 1012–1017, <https://doi.org/10.1007/s12262-014-1112-8>.
37. Cardoso F.S., Ricardo L., Gondar P., Deus J.R., Horta D. C-reactive protein may influence decisively the prescription of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: a population-based cohort study. *Pancreas* 2015; 44(3): 404–408, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000279>.
38. Zou C., Lu Z., Zhang Z., Zhao L., Tian L., Jiang K., Miao Y. Factors associated with pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(8): 14100–14104.
39. Shen X., Sun J., Ke L., Zou L., Li B., Tong Z., Li W., Li N., Li J. Reduced lymphocyte count as an early marker for predicting infected pancreatic necrosis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 147, <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0375-2>.
40. Zeng Y.B., Zhan X.B., Guo X.R., Zhang H.G., Chen Y., Cai Q.C., Li Z.S. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 163 cases. *J Dig Dis* 2014; 15(7): 377–385, <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12150>.
41. Garret C., Péron M., Reignier J., Le Thuaut A., Lascarrrou J.B., Douane F., Lerhun M., Archambeaud I., Brulé N., Bretonnière C., Zambon O., Nicolet L., Regenet N., Guillon C., Coron E. Risk factors and outcomes of infected pancreatic necrosis: retrospective cohort of 148 patients admitted to the ICU for acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(6): 910–918, <https://doi.org/10.1177/2050640618764049>.
42. Zhou J., Ke L., Tong Z., Li G., Li W., Li N., Li J. Risk factors and outcome of splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res* 2015; 135(1): 68–72, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.10.021>.
43. Srinivasan G., Venkatakrishnan L., Sambandam S., Singh G., Kaur M., Janarthan K., John B.J. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Prim Care* 2016; 5(4): 752–758, <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201144>.
44. Ding L., Yu C., Deng F., He W.H., Xia L., Zhou M., Lan G.L., Huang X., Lei Y.P., Zhou X.J., Zhu Y., Lu N.H. New risk factors for infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis: the role of initial contrast-enhanced computed tomography. *Dig Dis Sci* 2018; 64(2): 553–560, <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5359-y>.
45. Moran R.A., Jalaly N.Y., Kamal A., Rao S., Klapheke R., James T.W., Kambhampati S., Makary M.A., Hirose K., Kumbhari V., Stein E.M., Khashab M.A., Lennon A.M., Kalloo A.N., Zaheer A., Hernaez R., Singh V.K. Ileus is a predictor of local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16(6): 966–972, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.002>.
46. Thandassery R.B., Yadav T.D., Dutta U., Appasani S., Singh K., Kochhar R. Hypotension in the first week of acute pancreatitis and APACHE II score predict development of infected pancreatic necrosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60(2): 537–542, <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3081-y>.
47. Li X., Ke L., Dong J., Ye B., Meng L., Mao W., Yang Q., Li W., Li J. Significantly different clinical features between hypertriglyceridemia and biliary acute pancreatitis: a retrospective study of 730 patients from a tertiary center. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1): 89, <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0821-z>.
48. Li Q., Wang C., Tang C., He Q., Li N., Li J. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques. *Crit Care Med* 2013; 41(8): 1938–1950, <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31828a3dba>.
49. Arlt A., Erhart W., Schafmayer C., Held H.C., Hampe J. Antibiosis of necrotizing pancreatitis. *Viszeralmedizin* 2014; 30(5): 318–324, <https://doi.org/10.1159/000367948>.
50. Mowbray N.G., Ben-Ismaeil B., Hammada M., Shingler G., Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17(5): 456–460, <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.08.007>.
51. Jain S., Mahapatra S.J., Gupta S., Shalimar, Garg P.K. Infected pancreatic necrosis due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(10): 190, <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0056-x>.
52. Sertaridou E., Papaioannou V., Kolios G., Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(3): 309–322.
53. Louis K., Netea M.G., Carrer D.P., Kotsaki A., Mylona V., Pistiki A., Savva A., Roditis K., Alexis A., Van der Meer J.W., Giamarellos-Bourboulis E.J. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions. *J Surg Res* 2013; 183(2): 686–694, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.064>.
54. Mittal R., Coopersmith C.M. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014; 20(4): 214–223, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.08.004>.
55. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44(6): 868–875, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000355>.
56. Meng M., Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(2): 143–148, <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000386>.
57. Li Y., Wu H., Deng Y., Liao R., Xi L., Yao P. Changes of intestinal mucosal barrier and intestinal flora in rats with severe acute pancreatitis. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2015; 32(2): 412–417.
58. Janisch N.H., Gardner T.B. Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 45(1): 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.004>.
59. Resino E., San-Juan R., Aguado J.M. Selective intestinal decontamination for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22(26): 5950–5957, <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.5950>.
60. Silvestri L., van Saene H.K. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2012; 4(1): 21–29.
61. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222(1): 57–65, <https://doi.org/10.1097/0000658-199507000-00010>.
62. Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A., Cuthbertson B.H.; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(4): 328–341, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70322-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70322-5).

63. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Pijters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome* 2017; 5(1): 88, <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0309-z>.
64. de Jonge E., de Wilde R.B.P., Juffermans N.P., Oostdijk E.A.N., Bernards A.T., van Essen E.H.R., Kuijper E.J., Visser C.E., Kesecioglu J., Bonten M.J.M. Carriage of antibiotic-resistant gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Crit Care* 2018; 22(1): 243, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2170-2>.
65. Мыльников А.Г., Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Королев С.В. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2012; 2: 37–41.
- Mylnikov A.G., Shapoval'yants S.G., Pan'kov A.G., Korolev S.V. Enteral tube nutrition and isolated gastrointestinal decontamination in acute destructive pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2012; 2: 37–41.
66. Фомин А.В., Окулич В.К., Овсяник Д.М. Антибиотико-профилактика и терапия инфицированного панкреонекроза с учетом микробиологических показателей желудочного содержимого. *Анналы хирургической гепатологии* 2014; 3(19): 99–105.
- Fomin A.V., Okulich V.K., Ovsianik D.M. Antibiotic prophylaxis and therapy of infected pancreatic necrosis adjusted for gastric microbial indicators. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* 2014; 3(19): 99–105.
67. Schwender B.J., Gordon S.R., Gardner T.B. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44(5): 805–807, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000334>.
68. Ma H.X., He L., Cai S.W., Xin X.L., Shi H.D., Zhou L., Shi X.J. Analysis of the spectrum and resistance of pathogen causing sepsis in patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2017; 55(5): 378–383, <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.014>.
69. Pavic T., Hrabar D., Kralj D., Lerotic I., Ogresta D. Candidemia after endoscopic therapy with lumen-apposing metal stent for pancreatic walled-off necrosis. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11(3): 206–211, <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0823-y>.
70. Reuken P.A., Albig H., Rödel J., Hocke M., Will U., Stallmach A., Bruns T. Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome. *Pancreas* 2018; 47(1): 92–98, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000965>.
71. Веселов А.В., Козлов Р.С. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2016; 18(прил. 2): 1–104.
- Veselov A.V., Kozlov R.S. Invasive candidiasis: current aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (in questions and answers). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2016; 18(Suppl 2): 1–104.
72. Sahar N., Kozarek R.A., Kanji Z.S., Chihara S., Gan S.I., Irani S., Larsen M., Ross A.S., Gluck M. The microbiology of infected pancreatic necrosis in the era of minimally invasive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(7): 1353–1359, <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3259-x>.
73. Hall A., Poole L., Renton B., Wozniak A., Fisher M., Neal T., Halloran C.M., Cox T., Hampshire P.A. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2013; 17(2): R49, <https://doi.org/10.1186/cc12569>.
74. Rasch S., Mayr U., Phillip V., Schmid R.M., Huber W., Algül H., Lahmer T. Increased risk of candidemia in patients with necrotising pancreatitis infected with candida species. *Pancreatology* 2018; 18(6): 630–634, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.07.005>.
75. Ahmed A., Baronia A.K., Azim A., Marak R.S.K., Yadav R., Sharma P., Gurjar M., Poddar B., Singh R.K. External validation of risk prediction scores for invasive candidiasis in a medical/surgical intensive care unit: an observational study. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21(8): 514–520, https://doi.org/10.4103/ijccm.ijccm_33_17.
76. Montravers P., Boudinet S., Houissa H. Candida and severe acute pancreatitis: we won't be fooled again. *Crit Care* 2013; 17(3): 137, <https://doi.org/10.1186/cc12613>.
77. Bassetti M., Leon C., Timsit J.F. Are prophylactic antifungals in highly colonized patients safe and effective? *Intensive Care Med* 2015; 41(7): 1336–1339, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3888-9>.
78. Ferreira D., Grenouillet F., Blasco G., Samain E., Hénon T., Dussaucy A., Millon L., Mercier M., Pili-Floury S. Outcomes associated with routine systemic antifungal therapy in critically ill patients with Candida colonization. *Intensive Care Med* 2015; 41(6): 1077–1088, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3791-4>.
79. van Baal M.C., Bollen T.L., Bakker O.J., van Goor H., Boermeester M.A., Dejong C.H., Gooszen H.G., van der Harst E., van Eijck C.H., van Santvoort H.C., Besselink M.G.; Dutch Pancreatitis Study Group. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2014; 155(3): 442–448, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.10.001>.
80. van Grinsven J., van Brunschot S., Bakker O.J., Bollen T.L., Boermeester M.A., Bruno M.J., Dejong C.H., Dijkgraaf M.G., van Eijck C.H., Fockens P., van Goor H., Gooszen H.G., Horvath K.D., van Lienden K.P., van Santvoort H.C., Besselink M.G.; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)* 2016; 18(1): 49–56, <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.003>.
81. Rau B.M., Kemppainen E.A., Gumbs A.A., Büchler M.W., Wegscheider K., Bassi C., Puolakkainen P.A., Beger H.G. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245(5): 745–754, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000252443.22360.46>.
82. Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017; 15(1): 15, <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>.
83. Qu R., Ji Y., Ling Y., Ye C.Y., Yang S.M., Liu Y.Y., Yang R.Y., Luo Y.F., Guo Z. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe

acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 2012; 33(4): 382–387.

84. Howard T.J. The role of antimicrobial therapy in severe acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2013; 93(3): 585–593, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.02.006>.

85. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Гусаров В.Г., Елисеева Е.В., Замятин М.Н., Зырянов С.К., Кукуес В.Г., Попов Д.А., Сидоренко С.В., Суворова М.П. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum* 2017; 19(7.1. Хирургия): 15–51.

Yakovlev S.Ya., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B., Gusarov V.G., Eliseeva E.V., Zamyatin M.N., Zyryanov S.K., Kukues V.G., Popov D.A., Sidorenko S.V., Suvorova M.P. Clinical guideline. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. *Consilium Medicum* 2017; 19(7.1. Khirurgiya): 15–51.

86. van Brunschot S., van Santvoort H., Besselink M., Fockens P. Infected necrotising pancreatitis: antibiotic administration remains the first step — authors' reply. *Lancet* 2018; 391(10139): 2502, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31189-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31189-9).

87. Mouli V.P., Sreenivas V., Garg P.K. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144(2): 333–340.e2, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.004>.

88. Pascual I., Sabater L., Añón R., Calvete J., Pacheco G., Muñoz E., Lizarraga J., Sastre J., Peña A., Mora F., Pérez-Griera J., Ortega J., Benages A. Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: more arguments to change the paradigm. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(9): 1627–1633, <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2266-6>.

89. Nadkarni N., D'Cruz S., Kaur R., Sachdev A. Successful outcome with conservative management of emphysematous pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32(4): 242–245, <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0322-5>.

90. Barreda L., Targarona J., Pando E., Reynel M., Portugal J., Barreda C. Medical versus surgical management for emphysematous pancreatic necrosis: is gas within pancreatic necrosis an absolute indication for surgery? *Pancreas* 2015; 44(5): 808–811, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000322>.

91. Rasslan R., Novo F.D.C.F., Bitran A., Utiyama E.M., Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44(5): 521–529, <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005015>.

92. Al-Sarireh B., Mowbray N.G., Al-Sarira A., Griffith D., Brown T.H., Wells T. Can infected pancreatic necrosis really be managed conservatively? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(11): 1327–1331, <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001231>.

93. Moka P., Goswami P., Kapil A., Xess I., Sreenivas V., Saraya A. Impact of antibiotic-resistant bacterial and fungal infections in outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 2018; 47(4): 489–494, <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001019>.

94. Shiu J., Wang E., Tejani A.M., Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:

CD008481, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008481.pub2>.

95. Zhou M., Chen B., Sun H., Chen X., Yu Z., Shi H., Yao J., Xu Z., Zhang Q., Andersson R. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2013; 13(3): 212–215, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.004>.

96. Fukushima H., Fukushima T., Suzuki R., Enokizono T., Matsunaga M., Nakao T., Koike K., Mori K., Matsueda K., Sumazaki R. Continuous regional arterial infusion effective for children with acute necrotizing pancreatitis even under neutropenia. *Pediatr Int* 2013; 55(2): e11–e13, <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2012.03702.x>.

97. Endo A., Shiraiishi A., Fushimi K., Murata K., Otomo Y. Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database. *J Gastroenterol* 2018; 53(9): 1098–1106, <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1452-4>.

98. Hamada T., Yasunaga H., Nakai Y., Isayama H., Horiguchi H., Matsuda S., Fushimi K., Koike K. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care* 2013; 17(5): R214, <https://doi.org/10.1186/cc13029>.

99. Yong F.J., Mao X.Y., Deng L.H., Zhang M.M., Xia Q. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14(1): 10–17, [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60290-3](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60290-3).

100. González-López J., Macías-García F., Lariño-Noia J., Domínguez-Muñoz J.E. Theoretical approach to local infusion of antibiotics for infected pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2016; 16(5): 719–725, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.396>.

101. Зайнутдинов А.М., Малков И.С. Оптимизация антибактериального лечения при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование). *Казанский медицинский журнал* 2014; 95(4): 538–543.

Zaynutdinov A.M., Malkov I.S. Optimizing antibacterial treatment in acute pancreatitis (experimental and clinical research). *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 95(4): 538–543.

102. Inoue T., Ichikawa H., Okumura F., Mizushima T., Nishie H., Iwasaki H., Anbe K., Ozeki T., Kachi K., Fukusada S., Suzuki Y., Sano H. Local administration of amphotericin B and percutaneous endoscopic necrosectomy for refractory fungal-infected walled-off necrosis: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(6): e558, <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000558>.

103. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L., Barr J.J., Reed S.L., Rohwer F., Benler S., Segall A.M., Taplitz R., Smith D.M., Kerr K., Kumaraswamy M., Nizet V., Lin L., McCauley M.D., Strathdee S.A., Benson C.A., Pope R.K., Leroux B.M., Picel A.C., Mateczun A.J., Cilwa K.E., Regeimbal J.M., Estrella L.A., Wolfe D.M., Henry M.S., Quinones J., Salka S., Bishop-Lilly K.A., Young R., Hamilton T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(10): e00954-17, <https://doi.org/10.1128/aac.00954-17>.

104. Clancy C.J., Nguyen M.H. Undiagnosed invasive candidiasis: incorporating non-culture diagnostics into rational prophylactic and preemptive antifungal strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12(7): 731–734, <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.919853>.