

Klinichna khirurgiia. 2018 May;85(5):21–24.
DOI: 10.26779/25221396.2018.05.21
УДК 616.37–002.31–089.12:616.37–022.7

Клінічна оцінка характеристик сучасної панкреатичної інфекції в обґрунтуванні лікувальної тактики при гострому панкреатиті

М. Ю. Ничитайло¹, Д. В. Андрющенко², В. А. Магльований², В. П. Андрющенко²

¹Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Clinical estimation of modern pancreatic infection in substantiation of the treatment tactics in an acute pancreatitis

M. Yu. Nychytaylo¹, D. V. Andriushchenko², V. A. Mahlovanyi², V. P. Andriushchenko²

¹Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv
²Danylo Galytskyi Lviv National Medical University

Реферат

Мета. Вивчення характеристик сучасного інфекційного чинника (ІЧ) при гострому панкреатиті (ГП) та аналіз їх клінічного значення.

Матеріали і методи. Здійснено 147 бактеріологічних досліджень (БД) у хворих з ГП з використанням методик аеробного та анаеробного культивування матеріалу.

Результати. Констатовано, що ІЧ представлений мікрофлорою з домінуванням аеробних бактерій у вигляді монокультури (37% спостережень) та аеробно–анаеробних асоціацій (39%) з грамнегативною ознакою (56%), різною тропністю бактерій до патоморфологічних субстратів та незмінністю існуючих асоціацій (57%). Enterococcus spp. та Enterobacter aerogenes виявилися «мікробами–індикаторами» наявності анаеробної мікрофлори. Встановлено, що ІЧ приєднується як у ранні (17%), так і в пізні (31%) терміни захворювання. З'ясовано особливості використання антибіотиків у режимі превентивної та етіотропної терапії. Виокремлено ознаки ІЧ, які є предикторами тяжкості перебігу ГП.

Висновки. ІЧ при ГП включає переважно ентеробактерії і анаеробну мікрофлору як у вигляді монокультури, так і у вигляді аеробно–анаеробних асоціацій. Інфікованість тканин підшлункової залози (ПЗ), раннє приєднання ІЧ, домінування аеробно–анаеробної мікрофлори та її грамнегативна приналежність є критеріями оцінки тяжкості перебігу захворювання. Превентивна антибіотикотерапія сприяє збереженню асептичності запалення (68%). В післяопераційному періоді антибіотики доцільно призначати в режимі етіотропної антибіотикотерапії.

Ключові слова: гострий панкреатит; характеристики інфекційного чинника; клінічне значення.

Abstract

Objective. Studying of characteristics of modern infective causative agent (ICA) in an acute pancreatitis (AP) and analysis of their clinical significance.

Materials and methods. In total 147 bacteriological investigations were done in patients, suffering AP, using procedures of aerobic and anaerobic culturing of the material.

Results. There was suggested, that ICA is presented by microflora with domination of aerobic bacteria in form of monoculture (37% of observations) and aerobic–anaerobic associations (39%) with gram–negative sign (56%), different tropism of bacteria for pathomorphological substrates and stability for existing associations (57%). Enterococcus spp. and Enterobacter aerogenes have appeared as «microorganisms–indicators» for the anaerobic microflora presence. There was established, that ICA is joining in early (17%), as well as in late (31%) terms of the disease. Peculiarities of the antibiotics application in regime of preventive and etiotropic therapy were noted. The ICA signs were delineated, which constitute predictors of the AP course severity.

Conclusion. ICA in AP includes predominantly enterobacteria and anaerobic microflora in a form of monoculture and aerobic–anaerobic associations. The pancreatic tissues infectioning, early input of ICA, domination of aerobic–anaerobic microflora and its gram–negative belonging constitute criteria for estimation of the disease course severity. Preventive antibioticotherapy promotes the aseptic inflammation (68%) preservation. In postoperative period antibiotics is expedient to prescribe in regime of etiotropic antibioticotherapy.

Keywords: acute pancreatitis; characteristics of infective cause; clinical significance.

Однією з найбільш актуальних проблем невідкладної абдомінальної хірургії є ГП, що обумовлено зростанням частоти даного захворювання та незадовільними результатами лікування у достатньо великої кількості пацієнтів. У матеріалах Американської і Всесвітньої асоціацій панкреатологів визначено, що ГП є основним видом гастро-

ентерологічної патології з інцидентністю 13 – 45 захворювань на 10 000 населення. Летальність при тяжкому клінічному перебігу ГП сягає 30%, а матеріальні витрати на реалізацію лікувальних програм обчислюються у 2,5 більйона доларів щорічно (Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013) [1].

Сучасний інноваційний підхід до вирішення зазначеної проблеми полягає в опрацюванні мультидисциплінарного принципу діагностичної та лікувальної тактики, який віддзеркалює загальну тенденцію сучасної медицини щодо інтеграції та взаємовпливу різних спеціальностей при вивченні складних біологічних об'єктів [2 – 5].

Одним із пріоритетних компонентів мультидисциплінарного підходу при ГП є з'ясування характеристик сучасної панкреатичної інфекції (ПІ), зокрема її ІЧ. Тому вивчення ІЧ при ГП в контексті його клінічної оцінки набуває особливо актуального значення для вирішення окремих питань діагностики та лікувальної тактики.

Мета дослідження: з'ясувати характер та особливості сучасної ПІ з поглибленим аналізом її основних ознак та визначити клінічне значення отриманих результатів в обґрунтуванні лікувальної тактики у хворих з ГП та його ускладненнями.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення та оцінки характеру мікрофлори, яка проявляється в клінічному перебігу ГП, здійснено БД матеріалу з різних субстратів – некротизованої тканини ПЗ, заочеревинної жирової клітковини, перипанкреатичних рідинних скупчень (РС) під час виконання мініінвазивних і стандартних лапаротомних оперативних втручань.

Дослідження проведено на кафедрі мікробіології та вірусології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з використанням методик аеробного та анаеробного культивування матеріалу. Всього проведено 147 БД, з них 102 – у хворих, яким виконували стандартні хірургічні втручання (СХВ), і 45 – у хворих, яким застосовували мініінвазивні технології (МІТ), з використанням методик аеробного (80) і анаеробного (67) культивування матеріалу. Методика виділення та ідентифікації аеробної мікрофлори була загальноприйнятою для бактеріологічних лабораторій. Матеріал (рідинний/тканинний) для культивування анаеробної мікрофлори забирали у спеціальні транспортні пробірки та піврідкий агар Шедлера. Посів інкубували впродовж 48 год при температурі 37°C в анаеробних умовах, що створювалися в боксах Анаеро Pack за допомогою пакетів Gen Box. Біохімічну ідентифікацію мікрофлори здійснювали з використанням комерційних діагностичних стрічок API 20 A, що містили 24 тести. Для визначення чутливості аеробних бактерій до антибіотиків використовували метод індикаторних дисків.

Антибіотикочутливість виявлених анаеробних мікробів визначали за допомогою тест-систем АТВ АНА (Bio Merieux, Франція). Оцінювали ступінь чутливості/резистентності аеробних мікроорганізмів (МО) до антибактеріальних засобів згідно з Наказом МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», а анаеробних – на підставі врахування мінімально інгібуючих концентрацій антибіотика [6]. Отримані результати досліджень опрацьовували за методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента, Фішера та χ^2 .

Результати

Аналіз отриманих результатів БД надав підстави констатувати, що ПІ, прояви якої спостерігали у клінічному перебігу ГП, характеризувалась широким спектром мікрофлори з аеробним (55%) і анаеробним (45%) типом метаболізму. Видовий склад бактерій був представлений переважно ентеробактеріями (66%) у вигляді *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* й анаеробною неклостридіальною мікрофлорою з домінуванням бактерій роду *Bacteroides* spp. (23%), *Peptostreptococcus* spp. (20%) і *Staphylococcus saccharoliticus* (18%).

Аеробні й анаеробні мікроби у вигляді монокультури виявили відповідно у 37 і 16% досліджень, лише аеробні та анаеробні асоціації – відповідно у 4 і 4% спостережень, а асоціації з аеробно-анаеробним типом метаболізму – у 39% досліджень. Виділені МО характеризувалися переважно грамнегативною ознакою і належали до ентеробактерій, які вегетують у просвіті товстої кишки, що опосередковано свідчило про інтестинальне джерело транслокації мікрофлори при ГП.

З метою виявлення тропності мікрофлори до паренхіми ПЗ, тканини заочеревинного простору та перипанкреатичних РС здійснено полілокальний (з різних ділянок) забір матеріалу, а саме з некротизованої тканини ПЗ, осередків гнійно-некротичного запалення клітковини заочеревинного простору, а також РС.

Аналіз інформативності результатів даного фрагмента дослідження з розрахунком показників «Чутливість» (Ч) та «Специфічність» (С) засвідчив, що при аеробному культивуванні показники Ч і С були найвищими при дослідженні тканинного матеріалу – відповідно 75 і 70% спостережень. Тобто аеробні МО виявляли тропність до тканинного патоморфологічного субстрату некротизованої тканини ПЗ і/або заочеревинної клітковини. У разі застосування анаеробної методики високі показники Ч і С визначали при дослідженні вмісту РС – відповідно 85 і 70% спостережень, що віддзеркалювало тропність анаеробних МО до РС. Констатовано також, що у тканинному матеріалі переважала аеробна мікрофлора (56%), а в РС – бактерії з анаеробним типом метаболізму як у монокультурі (31%), так і в аеробно-анаеробних асоціаціях (46%).

Отже, при традиційних БД з культивуванням аеробної мікрофлори доцільним є забір тканинного матеріалу, а при використанні методики виявлення анаеробних МО – вмісту РС, що обґрунтовує вибір раціонального та ефективного підходу до проведення мікробіологічних досліджень.

Проведений аналіз культивованої мікрофлори за сучасними критеріями – коефіцієнтом Жаккара та індексами асоціативності – засвідчив здатність МО до співіснування в асоціаціях (синергізм та мутуалізм) у 57% спостережень. Це вказувало на високий рівень сталості та незмінності існуючих мікробних угруповань впродовж усього періоду захворювання незалежно від характеру лікування. Оцінка ж величини індекса частоти виявлення (Рі), яка для бактерій *Enterococcus* spp. та *Enterobacter aerogenes* становила відповідно 80 і 75%, давала підстави розцінювати присутність

даних МО у досліджуваному матеріалі як «мікробів–індикаторів» наявності анаеробної мікрофлори (Пат. України № 102953 [7]) без необхідності проведення складної та високовитратної методики анаеробного культивування.

З метою з'ясування термінів приєднання ІЧ до первинно асептичного запального процесу з інфікуванням тканин ПЗ і/або парапанкреатичної заочеревинної клітковини виконано 46 БД у динаміці розвитку захворювання з кратністю забору і культивування матеріалу в один тиждень. Впродовж 1–го тиж перебігу хвороби прояви ПІ були у 8 (17%), 2–го – у 13 (28%), 3–го – в 11 (24%) і після 3 тиж – у 14 (31%) спостереженнях. Причому інфікування анаеробною мікрофлорою домінувало у 1–й тиж (63%), а аеробною – після 3 тиж перебігу ПП. Отже, результати даного фрагмента БД довели ймовірність приєднання ІЧ уже в ранній період, а саме впродовж 1–го тиж перебігу захворювання.

Аналіз чутливості культивованої аеробної мікрофлори до сучасних антибіотиків показав, що вона проявляла високу антибіотикочутливість до карбапенемів (87%), цефалоспоринів III, IV поколінь (68%) та фторхінолонів III покоління (62%), а анаеробні неклостридіальні бактерії – до карбапенемів, захищених пеніцилінів, цефалоспоринів III, IV поколінь та кліндаміцину (від 91 до 97%).

Оскільки об'єктивна оцінка тяжкості клінічного перебігу ПП відіграє вирішальну роль в обґрунтуванні лікувальної тактики, а існуючі інтегральні шкали прогнозування тяжкості хвороби як загальноорганізаційного профілю (APACHE II, SAPS, MODS, SOFA), так і адаптовані спеціально для ПП (Ranson, Leere, Blamey, Balthazar, BISAP) є малодоступними для практичного застосування, здійснено БД з метою з'ясування залежності тяжкості захворювання від окремих ознак ІЧ/ПП. Порівняльний аналіз найбільш вагомих клінічних і лабораторно–біохімічних показників, що об'єктивізують тяжкий стан хворого, з характеристиками мікрофлори засвідчив, що статистично значущими критеріями тяжкого клінічного перебігу захворювання є такі показники: інфікованість тканини ПЗ та заочеревинної парапанкреатичної клітковини ($p < 0,01$); раннє приєднання бактеріального чинника ($p < 0,05$); домінування аеробно–анаеробної мікрофлори ($p < 0,01$); грамнегативна приналежність бактерій ($p < 0,05$). У зв'язку з цим дані ознаки ІЧ можуть слугувати об'єктивними предикторами в оцінюванні тяжкості ПП.

Отримані результати БД надали можливість не тільки поглибити уявлення про особливості сучасної ПІ, а й обґрунтувати доцільність застосування антибіотиків у різних режимах та на різних етапах лікування хворих. Антибіотики в лікувальних програмах використано у 460 хворих з помірно тяжким та тяжким ПП у відповідності до критеріїв Атланта – 2012 [8]. Пацієнтам з підтвердженим панкреонекрозом (за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії) з ураженням більше 30% об'єму ПЗ антибіотики призначали відразу від моменту госпіталізації з використанням препаратів, чутливість мікрофлори до яких була встановлена на етапі БД. Подібний режим призначення антибактеріальних засобів при ПП позначають, зазвичай, терміном «антибіотикопрофілактика», що не зовсім відповідає його справжньому змісту,

оскільки антибіотикопрофілактика в хірургії передбачає короткотривале одномоментне введення єдиної дози (одно– або двократно) перед операцією та інколи в післяопераційному періоді для попередження виникнення гнійно–септичних ускладнень, перш за все з боку операційної рани. Тому більш коректним і точним за змістом при ПП слід вважати визначення «превентивна антибіотикотерапія» (ПА), оскільки вона має на меті збереження асептичності запального процесу ПЗ і може застосовуватись достатньо тривалий період часу. У підтвердження цього в матеріалах Американської і Всесвітньої асоціацій панкреатологів при визначенні лікувальних заходів профілактики інфекційних ускладнень використовується термін «Praeventing infectious complications» [1].

ПА здійснювали в двох режимах. Перший, реалізований у 261 (56%) хворого, полягав у комбінованій терапії з призначенням препаратів групи цефалоспоринів III, IV поколінь або фторхінолонів у поєднанні з метронідазолом за загальноприйнятими схемами кратності введення та дозування. Другий, застосований у 199 (44%) пацієнтів, передбачав принцип моноантибіотикотерапії з використанням препаратів групи карбапенемів.

Оцінювали ефективність ПА з констатацією факту збереження асептичності запального процесу або виникнення інфікованого панкреонекрозу, гнійно–некротичного парапанкреатиту/параколіту на підставі аналізу клінічних, лабораторних, біохімічних і радіологічних даних у всіх пацієнтів, а також за результатами БД у вибірковій групі хворих ($n = 42$) при реалізації схем комбінованої (18) та моноантибіотикотерапії (24).

Асептичний панкреонекроз трансформувался в гнійно–некротичний панкреатит/парапанкреатит внаслідок долучення ІЧ, незважаючи на курс комбінованої або моноантибіотикотерапії, за клінічними даними відповідно в 62 (14%) і 85 (18%) спостереженнях, сумарно у 147 (32%) спостереженнях. За результатами БД приєднання ІЧ виявили в 5 (12%) спостереженнях при проведенні комбінованої і в 7 (17%) – при проведенні моноантибіотикотерапії, сумарно у 12 (29%) спостереженнях. Деяка різниця в результатах БД і клінічних даних пояснюється тим, що в ряді спостережень інфікування відбувалося пізніше, ніж здійснювався забір матеріалу для культивування мікрофлори.

Аналіз частоти прояву ПІ при ПА у порівнянні зі ступенем розповсюдженості некротичного ураження ПЗ показав, що виникнення та розвиток гнійно–інфекційного процесу залежали від поширеності панкреонекрозу: у 19 (4%) пацієнтів – при вогнищевому ураженні паренхіми органа, у 128 (28%) пацієнтів – при субтотальному та тотальному панкреонекрози ($\chi^2=66,273$; $p < 0,001$). Окрім цього, частота розвитку гнійно–запальних ускладнень при тотальному панкреонекрози була вищою – у 87 (19%) пацієнтів, ніж при субтотальному ураженні ПЗ – у 41 (9%) пацієнта ($\chi^2=35,416$; $p < 0,001$). Отже, при масивних зонах смертвіння паренхіми інфікування її відбувалося істотно частіше.

Таким чином, ПА забезпечила збереження асептичності запалення у 68% хворих. У 32% хворих, незважаючи на проведення ПА, асептичний панкреонекроз трансформувался в інфікований.

З метою вивчення динаміки чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів після проведення ПА здійснено повторне БД. Полірезистентність аеробних бактерій до двох препаратів виявлено в 46% спостережень, до трьох–чотирьох – у 24%, до п'яти–шести – у 19%. Полірезистентність анаеробних МО до двох антибіотиків встановлено в 43% спостережень, до трьох–чотирьох – у 27%, до п'яти–шести – у 18%, до семи та більше – у 12%. Отже, стійкість мікрофлори до антибактеріальних засобів була достатньо високою.

На підставі отриманих результатів обґрунтовували доцільність зміни характеру антибіотикотерапії в післяопераційному періоді. Після виконання як хірургічного втручання з використанням МІТ, так і СХВ з приводу перипанкреатичних РС, інфікованого панкреонекрозу, гнійно–некротичного парапанкреатиту/параколіту, з огляду на індуковану полірезистентність ІЧ, міняли і самі антибіотики, і режим їх використання за принципом етіотропної антибіотикотерапії, тобто на підставі бактеріологічно встановленої чутливості мікрофлори до конкретного антибактеріального засобу.

Обговорення

Значення чіткого з'ясування особливостей сучасної абдомінальної хірургічної і, зокрема, ПІ дедалі зростає, оскільки приєднання ІЧ до первинно асептичного запалення, з якого починається розвиток захворювання, трансформує перебіг патологічного процесу в інфекційне та гнійно–некротичне ураження тканин як паренхіми ПЗ, так і клітковини заочеревинного простору [6–9, 10]. Однак повноцінна оцінка мікробного пейзажу при ГП є неможливою без виявлення його анаеробної складової [9–11]. Отримані результати БД дали можливість не тільки проаналізувати всі характеристики аеробних та анаеробних бактерій, а й визначити їх клінічне значення, зокрема, стосовно місця антибіотиків у лікувальних програмах, показання до застосування яких при ГП є достатньо контраверсійними [1, 6].

Висновки

1. Сучасна ПІ при ГП представлена мікрофлорою з домінуванням бактерій з аеробним типом метаболізму у вигляді монокультури (37% спостережень) та аеробно–анаеробних асоціацій (39%) з грамнегативною ознакою (56%), яка проявляється як у ранні (до одного тижня), так і пізні (після трьох тижнів) терміни захворювання – відповідно 17 і 31% спостережень.

2. Видовий склад включає переважно ентеробактерії й анаеробну неклостридіальну мікрофлору з пріоритетною тропністю аеробних МО до тканинного патоморфологічного субстрату (56%), а анаеробних бактерій – до перипанкреатичних РС (77%). Аналіз асоціаційності культивованої мікрофлори за коефіцієнтом Жаккара і величиною

Рі засвідчує високу сталість та незмінність існуючих мікробних асоціацій впродовж усього періоду захворювання (57%) та дає підстави оцінювати бактерії *Enterococcus spp.* та *Enterobacter aerogenes* як «мікроби–індикатори» наявності анаеробної мікрофлори.

3. Окремі характеристики ПІ, а саме інфікованість ПЗ або заочеревинної клітковини, раннє приєднання ІЧ, домінування аеробно–анаеробної мікрофлори та її грамнегативна приналежність, є об'єктивними критеріями оцінки тяжкості перебігу захворювання.

4. Використання антибіотиків при ГП має свої особливості на різних етапах лікування. ПА, яка є показаною при панкреонекрозі у вигляді полі– або монотерапії, сприяє збереженню асептичності запального процесу в 68% спостережень. Після проведених МІТ або СХВ, з огляду на індуковану полірезистентність, антибактеріальні препарати слід застосовувати в режимі етіотропної терапії на підставі бактеріологічної оцінки чутливості мікрофлори.

References

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul–Aug;13(4 Suppl 2):e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
2. Kiseleva JuN. Mezhdisciplinarnyj podhod kak ideologija sovremennoj nauki i obrazovanija. Rol' nauki, religii ta suspilstva u formuvanni moral'noї osobistosti: materialy XXVI Mizhnarodnoї naukovo–praktichnoї konferencii. Doneck : IPShI “Nauka i osvita”; 2009, 208–21 p. [In Russian].
3. Knjazeva E. N. Transdisciplinarnye strategii issledovanij. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2011;10:193–201. Available from: http://iph.ras.ru/uplfile/evolpe/helena/knyazeva_en_193_2.pdf
4. van den Besselaar P & Heimeriks G. Disciplinary, multidisciplinary, interdisciplinary: Concepts and indicators. Paper presented at the 8th Conference on Scientometrics and Informetrics : Sydney, Australia; 2001 July. 1–9.
5. Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg*. 2010;251:783–6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182172a48.
6. Wafaa N. El-tayab, Fatma Alzhraa M. Goma. Rapid Identification and Antimicrobial Susceptibility Profiling of Anaerobic Bacteria in Clinical Specimens. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2012;21:29–39.
7. Andriushchenko DV, Mahlovanyi VA, vynakhidnyky; Andriushchenko DV, Mahlovanyi VA, patentovlasnyk. Sposib vyvaylennia anaerobnoi neklostriđialnoi mikroflory v doslidzhuvanomu materialy u khvorykh z infikovanyh pankreonekrozom. Patent Ukrainy № 102953. 2015 Ver 22.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102–11.
9. Fomin PD. Anajerobnaja hirurgicheskaja infekcija. *Ukrainskij himioterapevtichnij zhurnal*. 2012;3:139–47. [In Russian].
10. Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better. *HPB (Oxford)*. 2011;13:367–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00313.x
11. Turkvatan A. Fluid collection associated with acute pancreatitis a pictorial essay. *Can Ass. Radiol. J*. 2014; 65: 260–6.