

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.2)

**Б. М. Голдовський, В. П. Медведєв, І. В. Філімонова, Ю. О. Міхеєв, Д. В. Лелюк,
А. І. Пакета, В. В. Литвіненко**

*Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

**B. M. Goldovski, V. P. Medvedev, I. V. Filimonova, Yu. O. Miheev, D. V. Lelyuk,
A. I. Paketa, V. V. Litvinenko**

*State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІНФІКОВАНИХ ФОРМАХ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Antibacterial therapy in infected forms of necrotic pancreatitis

Реферат

Оцінка ефективності антибактеріальної терапії на різних стадіях некротичного панкреатиту (НП) є найбільш значущим напрямом науково-практичних досліджень перебігу некротичного панкреатиту та розвитку сепсису. В основу роботи покладено результати комплексного обстеження та лікування 54 хворих на некротичний панкреатит в умовах відділення інтенсивної терапії КНП МЛ № 3 м. Запоріжжя у 2017–2019 рр.

Мета дослідження. Оптимізувати застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм НП залежно від мікробного спектру інфекції, перебігу захворювання та розвитку сепсису.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження включено 54 пацієнти з інфікованими формами НП, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз антибіотикочутливості показав, що висока активність щодо збудників, на підставі уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм НП, відзначається у меропенему, тайгецикліні та тобраміцину. При вивченні видового складу мікроорганізмів виявлено, що при НП переважає грамнегативна флора: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,5%, *Acinetobacter* spp. – 21,2%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,2% та *Escherichia coli* – 15,6%.

Abstract

Evaluation of the effectiveness of antibacterial therapy at different stages of necrotic pancreatitis (NP) is the most important area of scientific and practical research on the course of necrotic pancreatitis and the development of sepsis. The work is based on the results of a comprehensive examination and treatment of 54 patients with necrotic pancreatitis in the intensive care unit of city Hospital № 3, Zaporizhzhia in 2017–2019 pp.

Purpose of the study. Optimize the use of antibacterial therapy in the complex treatment of infected forms of NP depending on the microbial spectrum of infection, the course of the disease and the development of sepsis.

Material and methods of research. The study included 54 patients with infected forms of NP who were treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the 3rd City Hospital.

Research results and their discussion. Thus, the analysis of antibiotic sensitivity showed that high activity against pathogens, based on the perception of the main pathogens characteristic of infected forms of NP, is observed in meropenem, taigecycline and tobramycin. When studying the species composition of microorganisms, it was found that the NP is dominated by gram-negative flora: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,5%, *Acinetobacter* spp. – 21,2%, family *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,2% and *Escherichia coli* – 15,6%. Resistant strains of Ps were found in 22% of patients. *Aeruginosa*. The use of detoxification therapy

У 22% хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*. Застосування детоксикаційної терапії з включенням екстракорпоральних методів детоксикації (дискретний плазмаферез) у поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід) призвело до позитивної динаміки у перебігу захворювання на НП.

Висновки. Визначено, що перебіг захворювання хворих з інфікованим НП та його ускладнення на основі постійного моніторингу бактеріальної флори із забезпеченням оптимальної антибактеріальної терапії, профілактики нозокоміальної інфекції та сучасної стратегії використання оперативних втручань, особливо малоінвазивних, відзначена позитивна динаміка перебігу сепсису, післяопераційних ускладнень та зниження летальності.

Ключові слова: некротичний панкреатит, антибактеріальна терапія, нозокоміальна інфекція, летальність.

Основною причиною летальності пацієнтів при некротичному панкреатиті, в даний час, є абдомінальний сепсис тяжкого перебігу через приєднання вторинної інфекції (до 70% хворих), внаслідок вторинного інфікування некротичних ділянок підшлункової залози (ПЖ). Схильність до інфікування прямо пропорційна поширеності некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини. При пошкодженні понад 30% тканини залози у 29% хворих розвиваються інфекційні ускладнення, і якщо в патологічний процес залучено понад 50% паренхіми ПЖ – то в 71% [7].

В даний час дискусійним залишається підхід до стартової емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ), а також відсутність можливості проведення своєчасної етіотропної терапії у зв'язку з неможливістю типування конкретного збудника даного захворювання та існування безлічі рекомендацій щодо застосування комбінованої терапії, найчастіше з використанням протилежних, антибактеріальних препаратів. В перебігу абдомінального сепсису (АС) важливе значення має рівень летальності, який навіть за наявності сучасних досягнень у медицині коливається від 20 до 80%, госпітальна інфекція, що впливає на важкість захворювання і відсоток летальності [4, 5]. На думку зарубіжних та вітчизняних авторів, летальність при гнійно-септичних захворюваннях залежить не лише від кількості органів, залучених до патологічного процесу, а і від тривалості поліорганної недостатності [2, 3]. Наприклад, при поліорганній недостатності, що триває більше трьох діб, післяопераційна летальність сягає 83–98% [6, 7]. У найбільш тяжких пацієнтів з АС на тлі парезу кишечника та антибіотикотерапії, поряд з патологічною колонізацією ШКТ та дисбактеріозом

with the inclusion of extracorporeal detoxification methods (discrete plasmapheresis) in combination with two-component antibacterial therapy (meropenem + linezolid) led to a positive trend in the course of the disease.

Conclusions. Analyzing the course of the disease in patients with infected NP and its complications on the basis of constant monitoring of bacterial flora with optimal antibacterial therapy, prevention of nosocomial infection and modern strategy of surgical interventions, especially minimally invasive, noted a positive trend in the course of sepsis and sepsis.

Keywords: necrotic pancreatitis, antibacterial therapy, nosocomial infection, mortality.

кишечника, відбувається контамінація ротоглотки, трахеї та бронхів, сечового міхура умовно-патогенною мікрофлорою. Синдром кишкової недостатності при АС є основним фактором патогенезу поліорганної недостатності [3]. Порушення бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі кишкової недостатності створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів та підтримки сепсису навіть за умови ефективної санізації інших вогнищ. Результат гнійно-септичних ускладнень залежить, перш за все, від термінів їх виявлення та значно погіршується у разі пізньої діагностики та недооцінки тяжкості стану пацієнта [2, 4]. Більшість методів ідентифікації мікроорганізмів, що найчастіше використовуються у клінічній практиці, пов'язаних з розвитком сепсису найчастіше займають кілька днів, що може призводити до затримки проведення необхідного комплексу лікувальних заходів [1]. Однак тільки мікробіологічна діагностика дозволить ідентифікувати збудників, визначити їх чутливість до антимікробних препаратів і своєчасно оптимізувати режим призначення АБТ. Традиційні мікробіологічні дослідження дуже специфічні і доступні в даний час, проте чутливість більшості методик не перевищує 25–42%, а негативний результат посіву крові не гарантує відсутності бактеріємії [5]. При цьому час до отримання результату дослідження – щонайменше кілька діб. Визначення концентрації прокальцитоніну (ПКТ) виглядає перспективніше і доступніше всіх інших маркерів (СРБ, інтерлейкіни) і спостерігається тісний кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості сепсису та поліорганної дисфункції. [6]. Комплексне лікування пацієнтів із абдомінальним сепсисом – одна

з основних проблем медицини нашого часу. Своєчасна хірургічна санація гнійного вогнища та раціональна антибактеріальна терапія є основними заходами у лікуванні сепсису [8]. Успіх лікування залежить від суворого дотримання 3-х стратегічних принципів:

- 1) адекватна хірургічна санація та дренирування (місцеве лікування) [2];
- 2) оптимізована антибактеріальна терапія;
- 3) коригувальне інтенсивне консервативне лікування [3].

Однак інтенсивна терапія абдомінального сепсису, що включає в себе антибіотикотерапію, інфузійно-трансфузійну терапію, корекцію системних та імунних порушень гомеостазу, інотропну та судинну підтримку при виникненні шоку, респіраторну підтримку залишається провідною, а оперативні втручання відповідають хірургічним ускладненням захворювання [4, 7, 8]. Необхідно пам'ятати, що гіперметаболізм при сепсисі потребує добового калоражу з розрахунку 40–50 ккал/кг маси тіла хворого.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити та оптимізувати застосування антибактеріальної терапії у комплексному лікуванні інфікованих форм НП залежно від мікробного спектру інфекції, тяжкості патології та при розвитку сепсису

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 54 пацієнти, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні м. Запоріжжя з діагнозом некротичний панкреатит з 2017 по 2019 роки. До групи дослідження були включені хворі з НП у поєднанні з абдомінальним сепсисом та без нього. Усі пацієнти після підписання інформованої згоди були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Лабораторні методи дослідження: Загальноклінічні аналізи крові та сечі; біохімічні аналізи крові (визначення загального білка та його фракцій, білірубину та його фракцій, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, цукру, АСТ та АЛТ, спеціальні біохімічні дослідження на визначення в крові хворого концентрації прокальцитоніну (ПКТ), саме рівень концентрації прокальцитоніну був важливим маркером системної запальної реакції та інфікування вогнищ некрозу підшлункової залози.

Інструментальні методи дослідження: Ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини із внутрішньовенним посиленням. Метод УЗД є одним із найдоступніших і найбезпечніших серед відомих інструментальних, його перевагами є можливість проводити дослідження в динаміці

з оцінкою структури ПЗ, наявності рідинних утворень, стану жовчовивідної системи, функції шлунково-кишкового тракту. Метод КТ дозволяє оцінити глибину та поширеність некротичних змін у самій залозі та навколишніх тканинах, а оцінка їх за бальним принципом у системі визначення тяжкості процесу чітко формулює показання до операції (інтервенційна сонографія, лапароскопія, лапаротомія) залежно від технологічних здібностей. Лапароскопію виконували для диференціальної діагностики патології з уточненням характеру перитонеального ексудату, поширеності та вираженості деструктивних змін підшлункової залози, заочеревинної клітковини, визначення клініко-патоморфологічної форми ускладнення перебігу некротичного панкреатиту. В окремих випадках лапароскопія була одноосібним методом лікування НП. Для визначення біологічного виду та чутливості бактерій до антибіотиків використовувався бактеріологічний аналізатор VITEK 2 Compact. Тест на чутливість проводили з чистою культурою мікроорганізмів, виділеної на щільному поживному середовищі. В результаті дослідження визначалися мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), на основі яких розраховували дозування препарату.

Для визначення чутливості бактерій до хіміотерапевтичних препаратів дискодифузійним методом використовувалися стандарти EUCAST v.7.1 2017-03-10. Використовували диско-дифузійний метод Байера та Кірбі, із застосуванням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними препаратами виробництва HiMedia (Індія). Також проводився скринінг клінічно значущих мультирезистентних та нозокоміальних мікроорганізмів з використанням живильних хромогенних середовищ, а також мікробіологічний моніторинг резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних антибактеріальних препаратів за допомогою програми WHONET.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження базувалися на аналізі лікування 54 хворих на НП віком від 27 до 72 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в середньому 30 діб. Слід зазначити, що більшість із них – 30 (56,1%) госпіталізовані у різні терміни захворювання з інших лікувальних закладів, де вони вже отримували лікування і їм вже були виконані різні хірургічні втручання з емпіричним призначенням антибактеріальної терапії. Показаннями до переведення хворого до нашої лікарні була відсутність ефективності лікування та прогресування захворювання. Пацієнтів із первісним зверненням було 24 (43,9%). З 54 хворих оперовано 51 пацієнта. При ферментативному перитоніті та гострих

рідинних скупченнях хворим виконано лапароскопічне дренування черевної порожнини та сальникової сумки з абдомінізацією підшлункової залози; 12 хворим на постнекротичні абсцеси лапароскопічне дренування з некрсеквестректомією. Дані отримані під час обстеження за допомогою УЗД та КТ відповідали патологічним змінам у підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виявленим під час оперативних втручань. При постнекротичних абсцесах 8 (14,8%) хворим виконано зовнішнє дренування за умов УЗ-навігації. Динамічне ультразвукове дослідження виконувалося наступної доби. У 3 пацієнтів під час УЗ дослідження спостерігалася облітерація порожнин абсцесів, що свідчило про ефективність дренування. У зв'язку з прогресуванням хвороби після зовнішнього дренування в умовах УЗ-навігації 2 пацієнтам була виконана лапароскопічна некрсеквестректомія. 2 зроблена некрсеквестректомія з невеликих селективних розрізів, а 1 пацієнту виконана лапаротомія з дистальною панкреатнекрсеквестректомією. У післяопераційному періоді мали місце 2 ускладнення у вигляді панкреатичних нориць, які потім закрилися на тлі консервативної терапії.

15 (27,8%) хворим після етапних малоінвазивних оперативних втручань та прогресування хвороби (некроз підшлункової залози, розвиток флегмони заочеревинного простору, перитоніт) виконані лапаротомії з резекцією підшлункової залози (дистальної частини) за методикою клініки. Повторні оперативні втручання виконані 11 пацієнтам, їх «планових релапаротомій» – 6 (54,5%), «ургентні» – 5 (45,5%). Показання до «ургентної» релапаротомії визначалися прогресуванням інтраабдомінального запального процесу та його ускладненнями в різні терміни післяопераційного періоду (в 1 випадку було прогресування перитоніту з розвитком явищ гострої кишкової непрохідності, ерозивні кровотечі – 2 випадки, прогресування). У 31 (57,4%) пацієнтів протягом НП було ускладнено абдомінальним сепсисом, який діагностували за допомогою клініко-лабораторних методів дослідження згідно з консенсусом СЕПСІС 3 (оцінювали стан хворих за шкалою qSOFA, SOFA та ПКТ у динаміці, показники якого коливалися від 0–12,8 нг/мл). Післяопераційна летальність склала 7 осіб (13%), з них 5 хворих (20%) у зв'язку з прогресуванням абдомінального сепсису, наявністю мікробних асоціацій (появи змішаної мікрофлори, а також контамінація організму умовно-патогенної мікрофлори) резистентністю до антибактеріальної терапії, прогресування явищ сепсису та поліорганної недостатності були головними факторами летальності хворих. Летальність 2 пацієнтів без абдомінального сепсису (9%) була обумовлена прогресуванням НП, внаслідок невчасної хірур-

гічної санації, нераціональної медикаментозної терапії (у клініках, де хворі отримували лікування до переведення в наш стаціонар) та декомпенсацією супутньої соматичної патології. Згідно з рекомендаціями консенсусу СЕПСІС 3 хворі отримували інтенсивну терапію з включенням емпіричної деескаляційної антибактеріальної терапії в максимально дозволених добових дозах на перших етапах лікування. Після визначення збудника та його чутливості до антибіотика призначалася раціональна антибактеріальна терапія. Для обґрунтування та контролю антибактеріальної терапії у всіх пацієнтів з НП проведені посіви на флору та чутливість до антибіотика у 22 пацієнтів використовували імуоферментний метод визначення, а у 32 виконано посів на біосередовище. Мікрофлора виявлена у 21 (38,9%) пробі. У 15 (71,4%) дослідженнях виділено монокультуру, у 6 (28,6%) – мікробні асоціації (двокомпонентні). Вивчення видового складу виділених мікроорганізмів показало, що за панкреатогенної інфекції переважає грамнегативна флора. Серед грамнегативних бактерій переважали неферментуючі грамнегативні бактерії (НГНБ): *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% та *Escherichia coli* – 15,8%. Грампозитивна флора виявлена у 7 (26,3%) дослідженнях. Переважними агентами серед грампозитивних бактерій стали збудники роду ентерококів, зокрема, *E. faecalis* – 10,5%, а також *Staphylococcus aureus* (5,3%) та *Staphylococcus Haemolyticus* (5,3%). Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основні збудники, характерні для інфікованих форм некротичного панкреатиту. Грунтуючись на аналізі даних бактеріологічних досліджень у динаміці, зазначено, що зі збільшенням термінів лікування в ВАІТ (в основному це пацієнти, у яких був поширений характер ураження підшлункової залози та заочеревинної клітковини), на тлі проведеної АБТ є тенденція до зміни структури мікрофлори. Якщо на початку лікування в матеріалі, що вивчається, переважала *E. coli*, то надалі можна було помітити збільшення частки мікроорганізмів, характерних для госпітальної інфекції. Найчастіше виявлялася *P. aeruginosa*. З часом (на 7–10 добу) істотне значення набувала УПМ: *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., які мають високу резистентність до більшості сучасних антибіотиків. При тривалому перебуванні хворого у ВАІТ відзначалася поява змішаної мікрофлори, а також контамінація організму УПМ. Грунтуючись на даних аналізу антибіотикочутливості визначено, що висока активність до збудників відзначається у меропенемі, чутливість склала 58%, тайгецикліну та тобраміцину – чутливість склала 37% та 32% відповідно, чутливість до лінезоліду склала 26%. У 5 хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*. У 4 хворих

спостерігалася позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії із застосуванням в комплексі терапії екстакорпоральних методів детоксикації (плазмаферез), що проводиться, у поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід). При тривалому знаходженні хворого у ВАІТ відзначалася поява змішаної мікрофлори, що потребує призначення комбінованої антибактеріальної терапії, найбільш оптимальним слід вважати поєднання карбопенемів та тобраміцину або оксазолідину. Грунтуючись на результатах власних досліджень, аналізі публікацій з проблеми комплексного лікування хворих з НП визначено, що важливим напрямом покращення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень в абдомінальній хірургії є вивчення та впровадження сучасних методів клініко-лабораторної діагностики, включаючи експрес-діагностику, для відкриття можливостей початку ефективно-

го та обґрунтованого лікування, а також своєчасного моніторингу виявлених ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на інфіковані форми НП необхідно застосовувати раціональну антибактеріальну терапію відповідно до мікробіологічного моніторингу та нозокомінальної інфекції. Препаратами вибору з огляду на проведені дослідження є групи карбапенемів у поєднанні з оксазолідом у максимальних добових дозах.

2. Зменшенню летальності хворих на НП сприяють своєчасна хірургічна санація вогнищ некротичної деструкції підшлункової залози та стратегія використання малоінвазивних хірургічних технологій, що дозволяє встановити контроль за джерелом інфекційного процесу, а також повноцінні лікувально-діагностичні заходи та постійний лабораторно-клінічний моніторинг.

REFERENCES

1. Bondarenko OM. Obgruntuvannya diferencial'nogo pidhodu do miniinvazivnih ta vidkritih hirurgichnih vtruchan' z privodu uskladnen' gostrogo pankreatitu. Klinichna hirurhiya. 2017; 5: 13–16.
2. Gel'fand BR. Antibakterial'naya terapiya abdominal'nogo sepsisa u hirurgicheskikh bol'nyh. Materialy VII Vserossijskogo s'ezd anesteziologov i reanimatologov. Sankt-Peterburg. 2000; 56.
3. Darvin VV. Ostryj destruktivnyj pankreatit: analiz tradicionnyh i maloinvazivnyh vmeshatel'stv Materialy VII Vserossijskoj konferencii obshchih hirurgov s mezhdunarodnym uchastiem. Krasnoyarsk. 2012; 78–81.
4. Dronov AI, Koval's'ka IA, Uvarov VYU, [et al.]. Osoblivosti patogenetichnogo pidhodu do likuvannya gostrogo nekrotichnogo pankreatitu. Ukraïns'kij zhurnal hirurhiï. 2013; 3: 145–149.
5. Kopychak VM, Homyak IV, Shevchenko VM, [et al.]. Algoritm hirurgichnogo likuvannya gostrogo pankreatitu. Klinichna hirurhiya. 2014; 9: 21–24.
6. Kotel'nikova LP, Burnyshev IG, Kudryavcev PL. Blizhajshieiotdalennyerezul'taty lecheniya asepticheskogo i inficirovannogo pankreonekroza. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 49.
7. Beger HG. Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatol. 2003. 3: 93–101.
8. Dulce M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J. Gastrointestinal Pathophysiol. 2012; 3 (3): 60–70.
9. Petrov MS. Meta-analyses on the prophylactic use of antibiotics in acute pancreatitis: many are called but few are chosen. Amer. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1837–1838.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2022