



М.Ю. Ничитайло <sup>1</sup>, Д.В. Андрющенко <sup>2</sup>,  
В.А. Магльований <sup>2</sup>, В.П. Андрющенко <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

## Характеристики сучасного бактерійного чинника при гострому панкреатиті та їх клінічне значення для обґрунтування лікувальної тактики

**Мета роботи** — вивчити характеристики сучасного бактерійного чинника (БЧ) при гострому панкреатиті (ГП) та проаналізувати їх клінічне значення для обґрунтування лікувальної тактики.

**Матеріали і методи.** Проведено 147 бактеріологічних досліджень вмісту перипанкреатичних рідинних скупчень та некротизованих тканин підшлункової залози і заочеревинної клітковини з використанням методик аеробного та анаеробного культивування матеріалу. Чутливість аеробних бактерій до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом, анаеробних бактерій — за допомогою тест-систем АТВ АНА (BioMérieux, Франція). Ступінь чутливості/резистентності аеробних мікроорганізмів до антибактерійних засобів оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”», а анаеробних — на підставі мінімальної інгібувальної концентрації антибіотика.

**Результати та обговорення.** Установлено, що БЧ при ГП представлений широким спектром мікрофлори з домінуванням аеробних бактерій у вигляді монокультури (37 %) та аеробно-анаеробних асоціацій (39 %) з грамнегативною ознакою (56 %). Аналіз асоціаційності культивованої мікрофлори засвідчив незмінність існуючих асоціацій упродовж усього періоду захворювання у кожного другого хворого. Приєднання інфекційного чинника до первинно асептичного запального процесу відбувається як у ранні (до одного тижня, 17 %), так і в пізні (через 3 тиж, 31 %) терміни. Визначено чутливість мікрофлори до антибіотиків та виявлено умови виникнення її полірезистентності. З'ясовано особливості використання антибіотиків на різних етапах лікування в режимі превентивної та етіотропної терапії. Виявлено деякі ознаки інфекційного чинника, які є предикторами тяжкості перебігу ГП.

**Висновки.** Бактерійний чинник (панкреатична інфекція) при ГП представлений переважно ентеробактеріями і анаеробною неклостридіальною флорою з неоднаковою тропністю окремих видів бактерій до рідинних та тканинних патоморфологічних субстратів. Незмінність верифікованих мікробних асоціацій відзначено впродовж усього періоду захворювання в 54 % спостережень. Аналіз асоціаційності культивованої мікрофлори за індексами частоти виявлення (Pi), постійності (C) та домінування (D) дає підставу вважати бактерії *Enterococcus spp.* та *Enterobacter aerogenes* «мікробами-індикаторами» наявності анаеробної флори. Інфікованість залози або заочеревинної клітковини, раннє приєднання інфекційного чинника, домінування аеробно-анаеробної флори та її грамнегативна приналежність можуть бути об'єктивними критеріями оцінки тяжкості перебігу захворювання. Превентивна антибіотикотерапія сприяє збереженню асептичності запального процесу підшлункової залози в 68 % спостережень. У післяопераційний період антибіотики доцільно використовувати в режимі етіотропної антибіотикотерапії.

**Ключові слова:** характеристики бактерійного чинника, гострий панкреатит, значення в обґрунтуванні тактики лікування.

**Посилання:** Ничитайло М.Ю., Андрющенко Д.В., Магльований В.А., Андрющенко В.П. Характеристики сучасного бактерійного чинника при гострому панкреатиті та їх клінічне значення для обґрунтування лікувальної тактики. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 61-72.

## ВСТУП

Гострий панкреатит (ГП) — одне з найскладніших, прогностично малосприятливих та нерідко життєво небезпечних гострих захворювань органів черевної порожнини [1—4]. Захворюваність на ГП становить 12,4 випадку на 10 тис. населення. У структурі невідкладної абдомінальної патології ГП посідає друге місце. Летальність при деструктивних формах становить від 24 до 60 %, а післяопераційна — майже 70 %.

У матеріалах Американської і Всесвітньої асоціацій панкреатологів (Маямі, США, 31 жовтня, 2013) зазначено, що ГП — це основний вид гастроентерологічної патології з інцидентністю 13—45 випадків на 10 тис. населення, при цьому 270 тис. пацієнтів потребують госпітальної допомоги. Летальність при тяжкому клінічному перебігу захворювання становить 30 %, а матеріальні витрати на лікування — 2,5 мільярда доларів щорічно (Working Group JAP/ARA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013).

Проблема лікування хворих на ГП має важливе соціально-економічне значення у зв'язку з домінуванням серед пацієнтів осіб чоловічої статі працездатного віку, тривалим перебуванням хворих у стаціонарі, значними витратами на медикаментозну терапію, частою інвалідизацією [5, 6].

При ГП, окрім запального процесу безпосередньо в паренхімі підшлункової залози, виникають місцеві та системні ускладнення з боку основних систем організму [7—9].

Незважаючи на впровадження новітніх схем консервативної медикаментозної терапії, вдосконалення традиційних і застосування сучасних високотехнологічних малоінвазивних операційних методик, питання вибору адекватної тактики і, зокрема, доцільності використання антибактерійних засобів на різних етапах лікування є предметом дискусій [10—12].

У сучасних умовах в різних галузях наукового пошуку набуває особливого значення ме-

тодологія мультидисциплінарного підходу, яка дає змогу перейти на вищий рівень науково-дослідницького пізнання [13, 14]. Спостерігається загальна тенденція у сучасній медицині щодо інтеграції різних фахових напрямів при вивченні складних біологічних об'єктів [15, 16].

Серед медичних дисциплін, на яких ґрунтуються сучасні діагностичні та лікувально-тактичні підходи у хворих на ГП з його місцевими ускладненнями, особливе місце посідає мікробіологія, оскільки приєднання бактерійного чинника (БЧ) до первинно асептичного запалення, з якого починається розвиток захворювання, трансформує перебіг патологічного процесу в гнійно-інфекційне та некротичне ураження тканин як паренхіми підшлункової залози, так і клітковини заочеревинного простору. Тому вивчення БЧ (панкреатичної інфекції) при ГП у контексті його клінічної оцінки має актуальне значення.

**Мета роботи** — вивчити характеристики сучасного бактерійного чинника при гострому панкреатиті та проаналізувати їх клінічне значення для обґрунтування лікувальної тактики.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вивчення та оцінки характеру мікрофлори, яка виявляється в клінічному перебігу ГП, проведено бактеріологічне дослідження матеріалу з тканинних субстратів (некротизованої тканини підшлункової залози, парапанкреатичної та параколярної клітковини), обмежених і необмежених перипанкреатичних рідинних скупчень, отриманого під час проведення малоінвазивних інтервенційних ультрасонографічних і традиційних лапаротомних операційних втручань (рис. 1).

Дослідження виконане на кафедрі мікробіології та вірусології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з використанням методик аеробного та анаеробного культивування матеріалу. Загалом проведено 147 бактеріологічних дослід-



Рис. 1. Пункційний забір рідинного матеріалу для бактеріологічного дослідження

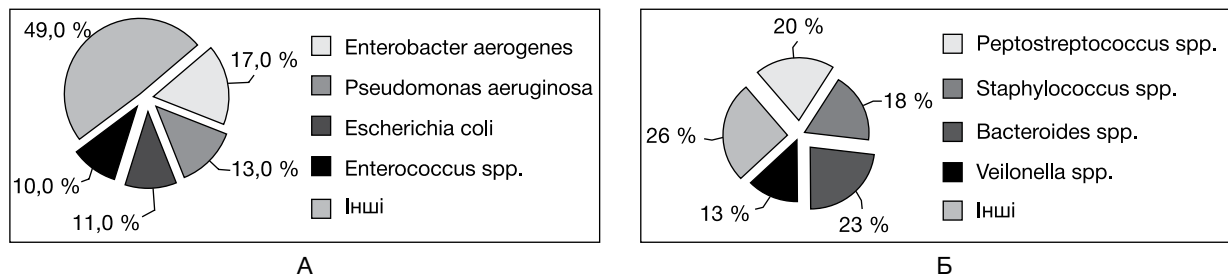


Рис. 2. Склад верифікованої аеробної (А) та анаеробної (Б) мікрофлори

жень, з них 102 — при виконанні традиційних хірургічних втручань і 45 — при застосуванні малоінвазивних технологій (MIT). У 80 випадках використано аеробний спосіб культивування, у 67 — анаеробний. Забір рідинного та тканинного матеріалу здійснювали у спеціальні транспортні пробірки та напіврідкий агар Шедлера. Посів інкубували впродовж 48 год за температури 37 °С в анаеробних умовах, які створювали в боксах Анаеро Раск за допомогою пакетів Gen Box. Біохімічну ідентифікацію мікрофлори проводили з використанням комерційних діагностичних стрічок API 20 A, які містять 24 тести. Чутливість аеробних бактерій до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом, анаеробних бактерій — за допомогою тест-систем АТВ АНА (BioMerieux. Франція). Ступінь чутливості/резистентності аеробних мікроорганізмів до антибактерійних засобів оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»», а анаеробних — на підставі мінімальної інгібувальної концентрації антибіотика [17].

Усі кількісні дані підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної (з використанням критеріїв Стюдента, Фішера та  $\chi^2$  [18]) і кореляційної статистики. Формування бази даних та статистичний аналіз даних проводили з використанням спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що в структурі мікрофлори, яку культивували з досліджуваного матеріалу, основне місце посідали аеробні бактерії переважно кишкової групи (51 %), а саме *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, а також анаеробні неклостридіальні мікроорганізми (49,0 %), зокрема *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacteroides spp.* та *Veillonella spp.* (рис. 2).

Мікроорганізми характеризувалися переважно грамнегативною ознакою і належали до ентеробактерій, які вегетують у просвіті товстої кишки, що є непрямим доказом інтестинального джерела транслокації мікрофлори при ГП.

Аналіз монокультур бактерій та їх асоціацій з оцінкою типу метаболізму (аеробний, анаеробний) виявив (рис. 3) домінування аеробно-анаеробних асоціацій (39 %) та аеробної монокультури (37 %).

Для з'ясування термінів приєднання БФ/інфікування тканин залози і/або парапанкреатичної заочеревинної клітковини виконано 46 бактеріологічних досліджень у динаміці розвитку захворювання з інтервалом між зборами матеріалу для культивування 1 тиж.

Установлено, що впродовж першого тижня перебігу хвороби панкреатична інфекція виявлялася у 8 (17 %) спостереженнях, упродовж другого — у 13 (28 %), упродовж третього — у 11 (24 %), через 3 тиж — у 14 (31 %). Інфікування анаеробною мікрофлорою переважало у перший тиждень перебігу ГП (63 %), аеробною — через 3 тиж (82 %).

Таким чином, на відміну від існуючої думки щодо інфікування залози і/або заочеревинної клітковини на третій тиждень перебігу хвороби, результати бактеріологічних досліджень довели можливість приєднання інфекційного чинника (ІЧ) і в більш ранній період, а саме впродовж першого тижня захворювання.

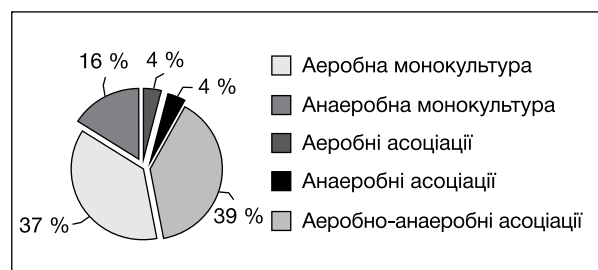


Рис. 3. Структура виявленої мікрофлори за типом метаболізму та асоціаційністю

Аналіз результатів дослідження з виявленням аеробно-анаеробної асоціаційності мікрофлори за спеціальними показниками, зокрема за коефіцієнтом Жаккара (критерій екологічної асоціаційної подібності різних мікроорганізмів), індексами частоти виявлення ( $P_i$ , наявність окремих видів мікроорганізмів в угрупованні), постійності ( $C$ , переважання певного збудника в асоціації бактерій) та індексу домінування ( $D$ , домінування досліджуваного виду мікроорганізмів) засвідчив, що у бактерій *Enterococcus spp.* та *Enterobacter aerogenes* були великі значення індексів  $C$  і  $D$ , а величина індексу  $P_i$  становила відповідно 80 і 75 %. Це дало підставу стверджувати, що виявлення цих бактерій у досліджуваному матеріалі свідчить про велику вірогідність наявності анаеробної флори в мікробних асоціаціях, тобто бактерії *Enterococcus spp.* та *Enterobacter aerogenes* є індикаторами наявності аеробно-анаеробної мікрофлори в матеріалі, що робить непотрібним використання спеціальної складної методики анаеробного культивування.

Розрахунок коефіцієнта Жаккара показав, що здатність мікроорганізмів до співіснування в асоціаціях (синергізм та мутуалізм) мала місце у 54 % досліджень. Це свідчило про сталість мікробних асоціацій упродовж усього періоду захворювання.

Узагальнений аналіз величин індексів  $P_i$ ,  $C$  і  $D$  також підтвердив, що в культивованих мікробних асоціаціях домінувала грамнегативна мікрофлора та бактерій з анаеробним типом метаболізму.

Для визначення тропності верифікованих бактерій до тканин паренхіми підшлункової залози, жирової клітковини та заочеревинного простору, а також вмісту перипанкреатичних рідинних скупчень проведено бактеріологічне дослідження при заборі матеріалу з декількох ділянок, а саме з некротизованої тканини залози, вогнищ гнійно-некротичного запалення заочеревинної клітковини та вмісту рідинних скупчень.

Оцінку інформативності отриманих результатів здійснено шляхом розрахунку показників чутливості та специфічності. При аеробному культивуванні матеріалу найвищі показники чутливості та специфічності виявляли при дослідженні тканинного матеріалу (відповідно 75 і 70 %), тобто аеробні мікроорганізми виявляли тропність до тканинного патоморфологічного субстрату, а саме некротизованих тканин паренхіми залози і/або заочеревинної клітковини. При анаеробному культивуванні великі показники чутливості та специфічності спо-

стерігалися при дослідженні вмісту рідинних скупчень (відповідно 85 і 70 %), що свідчило про тропність анаеробних мікроорганізмів до перипанкреатичних рідинних середовищ. Це дало підставу для висновку, що при використанні методики аеробного культивування доцільним є забір тканинного матеріалу, а при застосуванні методики анаеробного культивування — вмісту рідинних скупчень.

Об'єктивна оцінка тяжкості клінічного перебігу ГП відіграє вирішальну роль в обґрунтуванні тактики лікування. Інтегральні шкали прогнозування тяжкості перебігу захворювання на підставі підрахунку балів-результатів клінічних, спеціальних біохімічних та променевих методів обстежень (Ranson, APACHE II, BISAP) є дещо громіздкими і не завжди доступними для практичного застосування. Тому вивчено можливість використання окремих характеристик БЧ для об'єктивного оцінювання тяжкості ГП. З цією метою проаналізовано клінічні та лабораторно-біохімічні показники, дослідження яких при ГП передбачено наказом МОЗ України «Про затвердження стандартів клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» № 297 від 02.04.2010 р.». Проаналізовано такі показники: тривалість перебування хворого в стаціонарі, зокрема в реанімаційно-анестезіологічному відділенні, обсяг первинних і кількості етапних санаційних операційних втручань, наявність органної і поліорганної недостатності, виникнення ускладнень у післяопераційний період, летальності. Із показників лабораторних досліджень вивчали рівень лейкоцитозу з нейтрофілією, лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс імунореактивності. Зазначені показники зіставляли з окремими характеристиками мікрофлори: наявністю/відсутністю інфікування, термінами приєднання БЧ — ранній (до одного тижня), пізній (через 3 тиж), інфікованістю різних патоморфологічних субстратів (тканинного, рідинного), типом метаболізму бактерій (аеробний, анаеробний, аеробно-анаеробний), тинкторіальною ознакою мікрофлори (грампозитивна, грамнегативна).

За результатами узагальненого аналізу зі статистичним опрацюванням одержаних даних виявлено залежність між окремими ознаками культивованої мікрофлори і показниками тяжкості перебігу ГП. Статистично значущими чинниками тяжкого клінічного перебігу ГП виявилися: інфікованість тканинного субстрату, зокрема, паренхіми залози і/або заочеревинної клітковини ( $p < 0,01$ ), ранне (впродовж першо-

Таблиця 1

**Антибіотикочутливість аеробної мікрофлори**

Група препаратів	Штами мікрофлори, %		
	Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
Цефалоспорины	59	9	32
Фторхінолони	51	11	38
Пеніциліни	17	–	83
Аміноглікозиди	23	17	60
Тетрацикліни	36	12	52
Нітрофурані	28	31	41
Рифампіцин	31	20	49
Карбапенеми	74	13	13

Таблиця 2

**Антибіотикочутливість анаеробних бактерій**

Антибіотик	Діапазон концентрацій мкл/мл		МІК* 50 % штамів	МІК 90 % штамів	% чутливих штамів
Пеніцилін	0,5	2	–	–	9
Піперацилін	32	64	64	–	35
Амоксицилін + клавуланова кислота	4/2	8/4	4/2	–	59
Піперацилін + тазобактам	32/2	64/2	32/2	64/2	98
Тикарцилін + клавуланова кислота	32/2	64/2	32/2	64/2	98
Цефотаксим	16	32	16	16	91
Цефотетан	16	32	16	16	94
Іміпенем	4	8	4	4	97
Кліндаміцин	2	4	2	4	94
Хлорамфенікол	8	16	8	16	79
Метронідазол	8	16	16	–	65

Примітка. \* МІК — мінімальна інгібувальна концентрація мікрофлори.

го тижня) приєднання інфекційного чинника ( $p < 0,01$ ), домінування аеробно-анаеробної флори ( $p < 0,01$ ), грамнегативна приналежність бактерій ( $p < 0,05$ ). Отже, зазначені показники можуть слугувати вірогідними об'єктивними критеріями оцінки тяжкості клінічного перебігу ГП.

Також було вивчено чутливість культивованої мікрофлори до антибіотиків. При визначенні антибіотикочутливості аеробної мікрофлори використано 8 дисків з антибіотиками, які найчастіше застосовують у лікуванні хірургічної інфекції (цефалоспорины I—IV покоління — цефазолін, цефалексин, цефуросим, цефтріаксон, цефтазидим, фторхінолони II—III покоління — норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, аміноглікозиди — гентаміцин, амікацин, пеніциліни — ампіцилін, ампіцилін + сульбактам, нітрофурані — фурамаг, рифампіцин, карбапенеми — іміпенем).

Аналіз чутливості аеробних мікроорганізмів до антибіотиків (табл. 1) виявив найбільший її рівень до препаратів групи цефалоспоринові III—IV покоління, фторхінолонів II—III покоління і карбапенемів. Так, сумарно «чутливість» і «помірну чутливість» до цих засобів зафіксували відповідно у 68, 62 і 87 % спостережень. У групі антибактерійних середників цефалоспоринового ряду чутливість до препаратів I покоління спостерігали лише в 19 % випадків, до препаратів II покоління — у 20 %. Отже, найбільшу чутливість аеробна мікрофлора виявляла до карбапенемів, цефалоспоринові III—IV покоління та фторхінолонів II—III покоління.

Оцінка антибіотикочутливості анаеробної мікрофлори (табл. 2) виявила високий, фактично абсолютний її рівень до захищених пеніцилінів (піперацилін + тазобактам, тикарцилін + клавуланова кислота). Чутливість цих мікроорганізмів



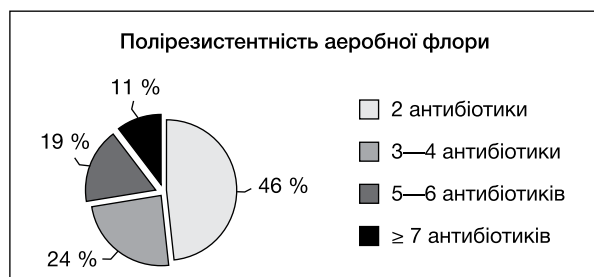


Рис. 4. Полірезистентність аеробних мікроорганізмів

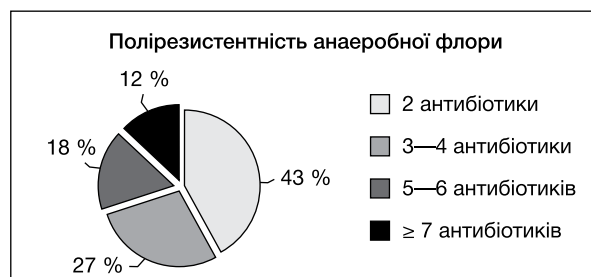


Рис. 5. Полірезистентність анаеробних мікроорганізмів

до іміпенему, цефотаксиму і кліндаміцину зафіксовано відповідно у 97, 91 і 94 % спостережень. Причому іміпенем і цефотетан мали активність щодо 90 % штамів мікроорганізмів у мінімальній інгібувальній концентрації.

Для вивчення динаміки чутливості мікрофлори до антибактерійних препаратів при призначенні антибіотиків у фазі асептичного панкреонекрозу в режимі превентивної антибіотикотерапії проведено повторне визначення антибіотикочутливості бактерій у 37 хворих. Установлено, що після курсу антибіотикотерапії у 26 (70 %) пацієнтів істотно підвищувався рівень резистентної аеробної флори як до окремих антибактерійних засобів, так і до декількох з них одночасно, з розвитком явища полірезистентності — стійкості бактерій до двох антибіотиків і більше у 18 (49 %) осіб. Дані щодо полірезистентності аеробних бактерій наведено на рис. 4. Полірезистентність була високою.

Оцінка чутливості анаеробних бактерій до антибактерійних засобів після проведення курсу превентивної антибіотикотерапії показала, що полірезистентність виникла у 33 (89 %) пацієнтів. Дані щодо полірезистентності анаеробних бактерій наведено на рис. 5.

За результатами аналізу чутливості мікрофлори до антибіотиків можна дійти висновку, що аеробні мікроорганізми як носії панкреатичної інфекції виявляли високу антибіотикочутливість до цефалоспоринов III—IV покоління, фторхінолонів II—III покоління і карбапенемів, а анаеробні бактерії — до захищених пеніцилінів, цефалоспоринов та карбапенемів.

Використання антибіотиків є важливою складовою медикаментозного лікування хворих на ГП. Спостерігається певна тенденція до трансформації поглядів щодо місця антибіотиків у сучасних лікувальних програмах при ГП. Так, на початку XXI ст. думка Міжнародної асоціації панкреатологів, викладена у «Керівних принципах хірургічного лікування гострого панкреатиту» (2002), полягала у тому, що «про-

філактичне застосування антибіотиків широкого спектра дії зменшує частоту інфекційних ускладнень у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, але, ймовірно, не поліпшує виживання пацієнтів».

Однак, незважаючи на певну суперечливість думок щодо доцільності/недоцільності застосування антибіотиків при ГП з наведенням аргументів «за» і «проти» їх використання, результати рандомізованих досліджень, проведених останнім часом, зокрема G. Manes та співавт. (2006), а також Кокранівський огляд (2004) свідчать про обґрунтовану доцільність призначення антибіотиків у ранній період розвитку захворювання.

Розбіжність поглядів на значення і місце антибіотиків у лікувальних програмах при ГП зумовлена тим, що призначення цих засобів при різних формах захворювання і на різних етапах лікування має особливості як щодо мети, так і щодо режиму використання. Згідно з клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України, у лікуванні хворих на ГП середнього та тяжкого ступеня клінічного перебігу передбачено проведення антибактерійної терапії.

Слід уточнити деякі термінологічні поняття, зокрема «антибіотикопрофілактика» і «антибіотикотерапія». Так, призначення антибіотиків у хворих на ГП відразу після госпіталізації з метою запобігання розвитку інфікованого, гнійного та гнійно-некротичного ураження паренхіми підшлункової залози або парапанкреатичної заочеревинної клітковини у більшості публікацій вітчизняних дослідників визначено як антибіотикопрофілактику [19, 20]. Однак це не відповідає значенню цього терміна, оскільки антибіотикопрофілактика в хірургії передбачає одномоментне введення єдиної дози (одно- або дворазово) у доопераційний період, інколи — у післяопераційний для запобігання виникненню гнійно-септичних ускладнень, насамперед з боку операційної рани [21, 22]. Тому більш коректним і точним за змістом при ГП слід вва-

Таблиця 3

**Здатність антибіотика проникати в тканину підшлункової залози**

Група препаратів	Концентрація в тканині залози	Антибіотики
A	Недостатня МІК для більшості збудників	Аміноглікозиди, амінопеніциліни, цефалоспорин I покоління
B	Достатня МІК для деяких мікроорганізмів	Мезлоцилін, піперацилін, цефалоспорини III покоління (цефотаксим, цефтазидим)
C	Достатня МІК для більшості збудників	Фторхінолони, карбапенеми, метронідазол

Примітка. МІК — мінімальна інгібувальна концентрація; А — після внутрішньовенного введення концентрація антибіотика в тканинах підшлункової залози недостатня для більшості бактерій; В — при доведеному введенні концентрація антибіотика в паренхімі залози перевищує МІК для деяких, але не всіх бактерій; С — після застосування створюється максимальна концентрація антибіотика у тканині органа, котра перевищує МІК для більшості бактерій, які виявляють при панкреатиті.

Таблиця 4

**Ефективність превентивної антибіотикотерапії за клінічними показниками**

Показник	Комбінована терапія		Монотерапія		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Асептичний панкреонекроз	199	43	114	25	313	68
Гнійно-некротичний панкреатит/парапанкреатит	62	14	85	18	147	32
Усього	261	57	199	43	460	100

жати термін «превентивна антибіотикотерапія» (*praeventivus* – попередження), оскільки вона може тривати довго та мати на меті збереження асептичності запального процесу. Це підтверджується, тим, що в матеріалах Міжнародної та Американської асоціацій панкреатологів (Маямі, США, 31 жовтень, 2013) при визначенні лікувальних заходів профілактики інфекційних ускладнень використано термін *praeventing infectious complications* [23].

Використання превентивної антибіотикотерапії у нашому дослідженні залежало від морфологічної форми захворювання. Так, при набряковому/інтерстиціальному ГП, перебіг якого характеризувався асептичним запаленням, цю терапію не застосовували через відсутність об'єкту її лікувальної дії. Такої самої думки дотримуються зарубіжні дослідники (див. довідник Сенфорда з протимікробної терапії (2013)).

При інших формах захворювання, зокрема при асептичному панкреонекрозі з ураженням понад 30 % об'єму залози (за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії), призначали антибіотики в режимі превентивної антибіотикотерапії з використанням препаратів, чутливість мікрофлори до яких було встановлено на етапі бактеріологічного дослідження.

При призначенні антибіотикотерапії враховували здатність препаратів проникати в паренхіму підшлункової залози та підтримувати

в тканинах органа високу концентрацію діючої речовини. За цими показниками основні види антибіотиків було об'єднано у групи (табл. 3).

Превентивну антибіотикотерапію у двох режимах проведено у 460 хворих на ГП. Перший режим полягав у комбінованій терапії, а саме у призначенні антибіотиків групи цефалоспоринів або фторхінолонів у поєднанні з метронідазолом за загальноприйнятими схемами. Такий режим застосовано у 261 (56 %) хворого. Другий режим передбачав принцип моноантибіотикотерапії на основі використання антибіотиків з групи карбапенемів. Його застосовано у 199 (44 %) пацієнтів.

Оцінку ефективності превентивної антибіотикотерапії проведено за результатами аналізу клінічних, лабораторних, біохімічних, радіологічних даних з констатацією «збереженості асептичності» запального процесу або виникнення «інфікованого панкреонекрозу», «гнійно-некротичного парапанкреатиту/параколіту» (табл. 4), а також за результатами бактеріологічних досліджень (табл. 5) у вибірці хворих, яким призначали схему комбінованої (n = 18) або моноантибіотикотерапії (n = 24).

Констатовано, що, незважаючи на курс комбінованої або моноантибіотикотерапії, трансформація асептичного панкреонекрозу в гнійно-некротичний панкреатит/парапанкреатит унаслідок долучення ІЧ відбувалася за

Таблиця 5

**Ефективність превентивної антибіотикотерапії за результатами бактеріологічних досліджень**

Результат досліджень	Комбінована терапія		Монотерапія		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутність росту мікрофлори	13	31	17	40	30	71
Ріст мікрофлори	5	12	7	17	12	29
Усього	18	43	24	57	42	100

Таблиця 6

**Ефективність превентивної антибіотикотерапії залежно від поширеності панкреонекрозу**

Поширеність панкреонекрозу	Асептичний панкреонекроз		Інфікований панкреонекроз		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вогнищевий	248	54	19	4	267	58
Субтотальний	51	11	41	9	92	20
Тотальний	14	3	87	19	101	22
Усього	313	68	147	32	460	100

Примітка. Вогнищевий — ураження до 30 % паренхіми залози; субтотальний — ураження від 30 до 50 %; тотальний — ураження понад 50 %.

клінічними показниками відповідно у 62 (14 %) і 85 (18 %) спостереженнях, тобто сумарно у 147 (32 %) випадках. За даними бактеріологічних досліджень приєднання ІЧ виявлялося у 5 (12 %) спостережень при реалізації комбінованої антибактерійної терапії з призначенням препаратів групи цефалоспоринові або фторхінолонів у комбінації з метронідазолом і в 7 (17 %) клінічних випадках при проведенні монотерапії з використанням карбапенемів, тобто сумарно — у 12 (29 %) обстежених.

Деяка відмінність результатів бактеріологічних досліджень і клінічних даних зумовлена тим, що у низці спостережень інфікування відбувалося пізніше, ніж провели забір матеріалу для культивування мікрофлори.

Аналіз особливостей вияву панкреатичної інфекції на тлі проведення превентивної антибіотикотерапії при різному ступені поширення некротичного ураження паренхіми підшлункової залози (табл. 6) виявив, що виникнення та розвиток гнійно-інфекційного процесу залежали від поширення панкреонекрозу. Так, якщо при вогнищевому ураженні залози це мало місце у 19 (4 %) пацієнтів, то при субтотальному і тотальному панкреонекрозі — у 128 (28 %) хворих ( $\chi^2 = 66,273$ ;  $p < 0,001$ ). Частота виникнення гнійно-інфекційних ускладнень при тотальному некрозі була вищою, ніж при субтотальному ураженні підшлункової залози, — відповідно у 19 і 9 % осіб ( $\chi^2 = 35,416$ ;  $p < 0,001$ ). Отже, при масивних зонах змер-

тіння паренхіми органа, його інфікування відбувалося значно частіше.

Узагальнений аналіз результатів цього етапу дослідження дав підставу для такого висновку: у хворих на ГП з верифікованим асептичним панкреонекрозом показано проведення превентивної антибіотикотерапії для запобігання інфікуванню як самої залози, так і парапанкреатичної заочеревинної жирової клітковини.

З урахуванням визначеної чутливості мікрофлори до антибіотиків превентивну антибіотикотерапію доцільно здійснювати як у режимі комбінованих антибактерійних схем з поєднанням вітчизняних препаратів цефалоспоринові III—IV покоління (Гепациф-комбі) або фторхінолонів та метронідазолу (Грандазол), так і у вигляді монотерапії з використанням препаратів групи карбапенемів (Мепенам).

Превентивна антибіотикотерапія забезпечила збереження асептичності запалення у 68 % спостережень. У 32 % хворих, незважаючи на її проведення, відзначено трансформацію асептичного панкреонекрозу в інфікований: при вогнищевому ураженні залози — в 4 % спостереженнях, при субтотальному і тотальному — у 28 %.

Після виконання оперативного втручання з приводу інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту/параколіту з огляду на індуковану полірезистентність інфекційного чинника доцільно змінити як антибіоти-



ки, так і режим їх використання за принципом етіотропної антибіотикотерапії.

## ВИСНОВКИ

1. Бактерійний чинник (панкреатична інфекція), який виявляється в клінічному перебігу гострого панкреатиту, представлений широким спектром мікрофлори з домінуванням мікроорганізмів з аеробним типом метаболізму у вигляді монокультури (37 %) та аеробно-анаеробних асоціацій (39 %) з грамнегативною ознакою (56 %). До бактерійного чинника належать переважно ентеробактерії і анаеробна неклостридіальна флора з різною тропністю окремих видів бактерій до рідинних та тканинних патоморфологічних субстратів.

2. Аналіз асоціаційності культивованої мікрофлори за коефіцієнтом Жаккара, індексами частоти виявлення, постійності та домінування виявив незмінність існуючих асоціацій упродовж усього періоду захворювання (54 %) та дав змогу оцінити бактерії *Enterococcus spp.* та *Enterobacter aerogenes* як «мікроби-індикатори» наявності ана-

еробної флори в досліджуваному матеріалі. Приєднання інфекційного чинника відбувається як у ранні (до одного тижня), так і в пізні (через 3 тиж) терміни перебігу захворювання.

3. Окремі характеристики культивованої флори, а саме інфікованість залози або заочеревинної клітковини, раннє приєднання інфекційного чинника, домінування аеробно-анаеробної флори та її грамнегативна належність можуть бути об'єктивними критеріями оцінки тяжкості перебігу захворювання.

4. Використання антибіотиків при гострому панкреатиті має особливості на різних етапах лікування. Превентивна антибіотикотерапія, яка показана при панкреонекрозі з ураженням понад 30 % об'єму залози у вигляді полі- або монотерапії сприяє збереженню асептичності запального процесу в 68 % спостережень. Після проведених оперативних втручань антибіотики призначають у режимі етіотропної антибіотикотерапії (з врахуванням полірезистентності) на підставі оцінки чутливості мікрофлори за даними бактеріального дослідження.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці статті.

## Література

1. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: методичні рекомендації / П.Д. Фомін, Я.С. Березницький, В.П. Андрущенко [та ін.]. — К., 2012. — 80 с.
2. Копчак В.М. Сучасна тактика хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту / В.М. Копчак // Клін. хірургія. — 2015. — № 5. — С. 17—19.
3. Бойко В.В. Хирургическое лечение забрюшинных осложненный панкреонекроза / В.В. Бойко, Е.Т. Доценко // Харків. хір. шк. — 2015. — № 3. — С. 93—95.
4. Bakker J. Treatment options for acute pancreatitis / J. Bakker, Y. Issa, H.C. van Santvoort // Natur. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 11. — P. 462—469.
5. Ничитайло М.Ю. Ингибирование панкреатических звездочных клеток в профилактике прогрессирования хронического панкреатита / М.Ю. Ничитайло, Д.А. Кравченко, И.С. Шпонька // Клін. хірургія. — 2013. — № 4. — С. 43—44.
6. Suzuki M. Acute pancreatitis in children and adolescent / M. Suzuki, J.K. Sai, T. Shimizu // World J. Gastrointest. Pathophysiol. — 2016. — Vol. 5, N 4. — P. 416—426.
7. Десятерик В.І. Мініінвазивні втручання під контролем ультразвуку на етапах розвитку ускладнень панкреатиту / В.І. Десятерик, О.В. Котов // Укр. журн. хірургії. — 2014. — № 3. — С. 50—52.
8. Яreshko В.Г. Непосредственные результаты лечения панкреонекроза / В.Г. Яreshko, Д.Ю. Рязанов, В.А. Антоневич // Медичні перспективи. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 94—97.
9. Turkvatan A. Fluid collection associated with acute pancreatitis a pictorial essay / A. Turkvatan, A. Erden, M. Secil // Can. Ass. Radiol. J. — 2014. — Vol. 65, N 3. — P. 260—266.
10. Сипливый В.А. Хирургическое лечение тяжелых форм острого панкреатита / В.А. Сипливый, В.И. Робак, А.В. Евтушенко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы конгресса 18—20 сентября 2013 г. — Донецк, 2013. — С. 206.
11. Кондратенко П.Г. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова, А.А. Васильев // Укр. журн. хірургії. — 2013. — Т. 22, № 3. — С. 150—155.
12. Zhan X.B. Prevalence and risk factor for clinically significant upper gastrointestinal bleeding in patient with severe acute pancreatitis [electronic resource] / X.B. Zhan, X.B. Guo, J. Yang // J. Dig Dis-Published Online First 2014. — Mode of access: 10.1111/1751—29—80
13. Король Г.М. Мультиmodalний підхід до діагностики та лікування судинної деменції / Г.М. Король // Междунар. неврол. журн. — 2014. — № 6. — С. 17—20.
14. Jantoch E. Towards Interdisciplinary and Transdisciplinary University Systems Approach to Education

- and Innovation in Center for educational research and innovation / E. Jantoch // *Interdisciplinary. Problems of Teaching and Research in Universities*. — 2012. — P. 97—121.
15. Порус В.Н. «Междисциплинарность» как тема философии науки / В.Н. Порус // *Эпистемология и философия науки*. — М.: Альфа-М, 2013. — № 4. — С. 5—14.
  16. Van der Berrelar P. Multidisciplinary Interdisciplinary-Concepts and Indicators / P. van der Berrelaar, G. Heimeriks // *Pater for the 8-th conference on Scientometrics and Infometrics*. — Sydney, 2011. — P. 1—9.
  17. Wafaa N. Rapid identification and antimicrobial susceptibility profiling of anaerobic bacteria in clinical specimens / N. Wafaa, El-tayab, F.M. Goma // *Egyptian J. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 21, N 3. — P. 29—39.
  18. Салманов А.Г., Салманов Э.А. Статистика в госпитальной эпидемиологии: Учебное пособие. — К.: АграрМедиаГрупп, 2016. — 272 с.
  19. Безродний Б.Г. Хірургічне лікування захворювання підшлункової залози / Б.Г. Безродний, В.М. Короткий, І.В. Колосова. — К., 2011. — 252 с.
  20. Кузенко Р.Т. Антибактеріальна профілактика в комплексному лікуванні гострого панкреатиту у хворих похилого та старечого віку / Р.Т. Кузенко, І.М. Шевчук // *Шпитальна хірургія*. — 2013. — № 2. — С. 119—120.
  21. Шапринський В.О. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту / В.О. Шапринський, М.С. Комаровський // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 68—70.
  22. National Centre for Biotechnology Information (NCBI). NCBI Medline thesaurus, Search term: antibiotic prophylactic. [cited.]. — Access mode: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh).
  23. JAP/APA evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, N 4, suppl. 2. — P. 1—15.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ФАКТОРА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

М.Ю. Ничитайло <sup>1</sup>, Д.В. Андрющенко <sup>2</sup>, В.А. Маглёванный <sup>2</sup>, В.П. Андрющенко <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины», Киев, Украина

<sup>2</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

### Резюме

**Цель работы** — изучить характеристики современного бактериального фактора (БФ) при остром панкреатите (ОП) и проанализировать их клиническое значение для обоснования лечебной тактики.

**Материалы и методы.** Проведено 147 бактериологических исследований содержимого перипанкреатических жидкостных скоплений и некротизированных тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки с использованием методик аэробного и анаэробного культивирования материала. Чувствительность аэробных бактерий к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом, анаэробных бактерий — с помощью тест-систем ATB ANA (BioMerieux, Франция). Степень чувствительности/резистентности аэробных микроорганизмов к антибактериальным средствам оценивали согласно приказу МЗ Украины № 167 от 05.04.2007 «Про утверждение методических рекомендаций “Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам”», а анаэробных — на основании минимальной ингибирующей концентрации антибиотика.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что БФ при ОП был представлен широким спектром микрофлоры с доминированием аэробных бактерий в виде монокультуры (37 %) и аэробно-анаэробных ассоциаций (39 %) с грамотрицательной принадлежностью (56 %). Анализ ассоциативности культивированной микрофлоры свидетельствовал о неизменности существующих ассоциаций в течение всего периода заболевания у каждого второго больного. Присоединение инфекционного фактора к первично асептическому воспалительному процессу происходит как в ранние (до одной недели, 17 %), так и в поздние (через 3 нед (31 %)) сроки. Установлена чувствительность микрофлоры к антибиотикам и определены условия возникновения ее полирезистентности. Выявлены особенности использования антибиотиков на разных этапах лечения в режимах превентивной и этиотропной терапии. Выявлены отдельные признаки БФ, которые являются предикторами тяжести течения ОП.

**Выводы.** Бактериальный фактор (панкреатическая инфекция) при ОП представлен преимущественно энтеробактериями и анаэробной неклостридиальной флорой с разной тропностью отдельных видов бактерий к жидкостным и тканевым патоморфологическим субстратам. Неизменность верифицированных микробных ассоциаций отмечена в течение всего периода заболевания в 54 % наблюдений. Анализ ассоциативности культивированной микрофлоры по индексам частоты выявления (Pi), постоянства (C) и доминирования (D) позволил считать бактерии *Enterococcus spp.* и *Enterobacter aerogenes* «микробами-индикаторами» наличия анаэробной флоры. Инфицированность железы или забрюшинной клетчатки, раннее присоединение инфекционного фактора, доминирование аэробно-анаэробной флоры и ее грамотрицательная принадлежность могут служить объективными критериями

оценки тяжести течения заболевания. Превентивная антибиотикотерапия способствует сохранению асептичности воспалительного процесса поджелудочной железы в 68 % наблюдений. В послеоперационный период антибиотики целесообразно использовать в режиме этиотропной антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** характеристики бактериального фактора, острый панкреатит, значение в обосновании тактики лечения.

## THE CHARACTERISTICS OF THE MODERN BACTERIAL FACTORS IN ACUTE PANCREATITIS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE IN JUSTIFICATION OF MEDICAL TACTICS

M.Yu. Nychytajlo<sup>1</sup>, D.V. Andriuschenko<sup>2</sup>, V.A. Mahlovanyj<sup>2</sup>, V.P. Andriuschenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Institute of Surgery and Transplantation, National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

### Abstract

**Objective** — to study the characteristics of the modern bacterial factor (BF) in acute pancreatitis (AP) with an analysis of their clinical significance in the justification of treatment tactics.

**Materials and methods.** 147 bacteriological studies of peripancreatic fluid accumulation and necrotic tissue of the pancreas and retroperitoneal tissue were performed using methods of aerobic and anaerobic cultivation. Determination of sensitivity of aerobic bacteria to antibiotics was carried out by disc diffusion method. Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria was determined using ANA Test Systems (Bio Merieux, France). Assessment of the sensitivity / resistance of aerobic microorganisms to antibacterial agents was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 5, 2007, No. 167 «On Approval of Methodological Instructions» Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs», and anaerobic — on the basis of taking into account the minimum inhibitory concentrations of antibiotics. The obtained results of researches were worked out by methods of variation statistics using the Student criteria, Fisher and  $\chi^2$ .

**Results and discussion.** It was stated that bacterial factor (BF) is represented by a wide spectrum of microorganisms with domination of aerobic bacteria in the form of monoculture (37 %) and aerobic-anaerobic associations (39 %) with gram negative characters (56 %). The analysis of the association of cultivated microorganisms has shown the immutability of existing associations throughout the period of the disease in each other patient. It was established that the connection of inflammation to the primary aseptic inflammatory process occurs both in the early — up to one week (17 %), and late — after three weeks (31 %) periods. The sensitivity of the microorganisms to the antibiotics has been determined and the conditions for its polyresistance have been established. The peculiarities of the use of antibiotics at different stages of treatment in the mode of preventive and etiotropic therapy are revealed. Some signs of inflammation are identified, which are predictors of the assessment of AP course severity.

**Conclusions.** The bacterial factor (pancreatic infection) in the AP includes predominantly enterobacteria and anaerobic nonclostridial flora with heterogeneous tropism of certain types of bacteria to liquid and tissue pathomorphological substrates. The inertia of verified microbial associations is determined throughout the course of the disease in 54 % of the observations. The analysis of the association of cultivated microorganisms according to modern criteria — indexes of detection frequency (Pi), constancy (C) and dominance (D) allows estimating bacteria *Enterococcus spp.* and *Enterobacter aerogenes* as «microbial indicators» of anaerobic flora. Infection of the gland or retroperitoneum, early adherence to BF, the dominance of aerobic-anaerobic flora and its gram-negative affiliation may serve as objective criteria for assessing the severity of the disease. Preventive antibiotic therapy contributes to the preservation of aseptic inflammatory process of the pancreas in 68 % of observations. In the postoperative period it is expedient to use antibiotics in the mode of etiotropic antibiotic therapy.

**Key words:** characteristics of bacterial factor, acute pancreatitis, meaning in substantiation of treatment tactics.

**Citation:** Nychytajlo MYu, Andriuschenko DV, Mahlovanyj VA, Andriuschenko VP. The characteristics of the modern bacterial factors in acute pancreatitis and their clinical significance in justification of medical tactics. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 61-72 [in Ukrainian].

**Адреса для листування**

79059, Україна, м. Львів, вул. І. Миколайчука, 9  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, кафедра загальної хірургії  
Тел. (032) 258-74-86  
E-mail: avp.victor@gmail.com  
Андрющенко Віктор Петрович

**Інформація про авторів**

**Ничитайло М.Ю.** — д. мед. н., професор,  
член.-кор. НАМН України, зав. відділу  
лапароскопічної хірургії та холелітіазу, заступник  
директора з наукової роботи Національного  
інституту хірургії та трансплантології  
імені О.О. Шалімова НАМН України

**Андрющенко Д.В.** — д. мед. н., доцент кафедри  
хірургії та ендоскопії ФПДО

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

**Магльований В.А.** — к. мед. н., доцент кафедри  
загальної хірургії Львівського  
національного медичного університету  
імені Данила Галицького

**Андрющенко В.П.** — д. мед. н., професор,  
зав. кафедри загальної хірургії  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

**Address for correspondence**

79059, Lviv, Ukraine, 9 Mykolaychuka St.  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
General Surgery Unit  
Tel. (032) 258-74-86  
E-mail: avp.victor@gmail.com  
Andriuschenko Viktor Petrovych

**About the authors**

**Nychytajlo M.Yu.** — MD., Dr.Sc. Professor, Vice  
Director of National Institute of Surgery  
and Transplantation, Academic of National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Andriuschenko D.V.** — M.D., Ph.D., Associate  
Professor, Department of Surgery and Endoscopy, Faculty  
of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University, Lviv City Emergency Care Hospital

**Mahlovanyj V.A.** — M.D., Ph.D., Associate Professor,  
General Surgery Unit, Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University, Lviv City Emergency Care Hospital

**Andriuschenko V.P.** — M.D., Dr.Sc. Professor, Head  
of General Surgery Unit, Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University, Lviv City Emergency Care Hospital