

УДК: 616.37-002

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Т.Н. МАЛОРОДОВА¹
Ю.И. АФАНАСЬЕВ¹
Т.Г. ПОКРОВСКАЯ¹
Е.Е. КАЗАКОВА²
Т.В. АНИКАНОВА²

¹Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

²ОГБУЗ «Белгородская областная
клиническая больница Святого
Иоасафа»

e-mail: malorodova@bsu.edu.ru

Частота возникновения инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите составляет до 40 - 70%, что значительно ухудшает прогноз. В ходе работы получены данные о роли бактерий семейства Enterobacteriaceae, синегнойной, стафилококковой и, в небольшом проценте случаев, кандидозной природы при инфицированном панкреонекрозе. Обсуждаются подходы к выбору антибактериальной терапии с учетом данных чувствительности микроорганизмов к антибактериальной терапии и степени проникновения препаратов в ткань поджелудочной железы.

Ключевые слова: панкреонекроз, инфекция, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность.

За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости острым некротическим панкреатитом. Особую социальную, медицинскую значимость этого заболевания обуславливает трудоспособный возраст пациентов от 25 до 60 лет, длительность лечения, большие экономические затраты и высокая летальность, достигающая 12-25%. Развитие вторичной инфекции поджелудочной железы и окружающей ее брюшинной клетчатки является серьезным осложнением острого панкреатита и регистрируется в 40-70% случаев. Количество летальных исходов при развитии панкреатогенных гнойных осложнениях по данным разных авторов достигает 15-50% [1, 2, 3].

Материалы и методы. В исследование включены 71 пациент, из 152, находившихся на лечении с диагнозом панкреонекроз в Белгородской областной клинической больнице с января 2011 по декабрь 2013 г., из которых 39 мужчин, 32 женщины. Средний возраст пациентов составил 42,3±13,2 лет. Диагноз панкреонекроза и его осложнений верифицирован на основании комплексного обследования, включающего данные клинических и лабораторных исследований, ультрасонографию, лапароскопию, компьютерную томографию, бактериологические исследования крови, некротических тканей брюшинного пространства, перитонеального экссудата, трахеобронхиального секрета и мочи. При определении клинических форм панкреонекроза использовали классификацию Савельева В.С., Филимонова М.И. в соответствии с рекомендациями IX съезда хирургов в 2001 г. (г. Волгоград)[4]. Все пациенты профилактически получали антибактериальные препараты.

Результаты и их обсуждение. Инфицированный панкреонекроз подтвержден у 24 (33%) из 71 обследованного пациента. У 4 (16%) из 24 пациентов выявлена полимикробная флора, у 20 (84%) выделен один микроорганизм.

У 24 пациентов выделены микроорганизмы из поджелудочной железы, у 13 (54%) из других локусов: отделяемое дренажа, выпот из брюшной полости, кровь, моча. Наиболее часто микроорганизмы выявлялись при бактериологическом исследовании отделяемого дренажа. В таблице 1 показаны выделенные культуры микроорганизмов.

При анализе чувствительности микроорганизмов, выделенных из некротического материала у пациентов с острым панкреонекрозом установлено, что грамотрицательные микроорганизмы определялись в 68% случаев, грамположительные микроорганизмы выявлены в 30% случаев, кандиды – в 2% случаев. Установлено, что наиболее часто встречающимися являются грам-оригицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: Escherichia coli (16%), Klebsiella pneumoniae (16%), Proteus mirabilis (5%), Enterobacter aerogenes (2%), Serratia marcescens (2%). Pseudomonas aeruginosa выделена в 7 случаях (19%), Acinetobacter baumannii – 2 случаях (4%), что согласуется с данными других исследователей [5, 6, 7, 8].



Таблица 1

Частота бактериальных возбудителей, выделенных у пациентов с панкреонекрозом

Выделенные микроорганизмы	Количество штаммов					
	Моча	Кровь	Выпот брюшной полости	Желчь	Дренаж	Некротический материал
Всего	4	3	5	1	7	36
Грам-отрицательные бактерии						24 (67%)
<i>Escherichia coli</i>	1					6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		2		1	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1	1	2	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1	1		1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>					1	1
<i>Proteus mirabilis</i>						2
<i>Serratia marcescens</i>			1			1
Грам-положительные бактерии						11 (30%)
<i>Staphylococcus aureus</i>						4
Coagulase negative Staphylococci		1			2	6
<i>Enterococcus faecum</i>						1
<i>Candida albicans</i>						1 (2%)

Выявление *E. coli* и других энтеробактерий может свидетельствовать об инфицировании поджелудочной железы посредством их транслокации из кишечника. Выделение неферментирующих бактерий и грамположительных микроорганизмов обусловлено, вероятно, вторичной нозокомиальной инфекцией.

Результаты исследования показали, что все выделенные штаммы Enterobacteriaceae оказались чувствительными к меропенему, имипенему/циластатину, что согласуется с данными отечественных исследователей [9]. При изучении чувствительности энтеробактерий доля штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и резистентных к цефалоспорином составила 50% среди *Escherichia coli*, 72% - среди *Klebsiella pneumoniae*, до 50% - среди *Proteus mirabilis*, что, возможно, связано с наличием как внебольничных, так и нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae [8, 10, 11, 12].

По сравнению с данными других авторов выявлена высокая чувствительность энтеробактерий к амикацину: показана 100% чувствительность штаммов среди *Escherichia coli*, 94% - штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 50% - штаммов *Proteus mirabilis*. Уровень резистентности к гентамицину составил 88% у *Klebsiella pneumoniae* и 66% у *Escherichia coli*. *Proteus mirabilis* сохранял чувствительность в 50% случаев.

Невысокая активность отмечена у фторхинолонов. Резистентные к цiproфлоксацину, левофлоксацину штаммы среди *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* выявлялись в 67%, что согласуется с данными других авторов [10, 11].

У *Enterobacter aerogenes* (1 случай - 2%) выявлена резистентность к β -лактамам и фторхинолонам, при этом выделенный штамм оказался чувствительным к карбапенемам, амикацину и гентамицину (табл. 2), а *Serratia marcescens* (1 штамм - 2%) - ко всем тестируемым препаратам, кроме ампициллина и амоксициллина/клавуланата.

При изучении чувствительности синегнойной палочки зарегистрировано нарастание уровня резистентных микроорганизмов к β -лактамам. Так, резистентность к цефтазидиму, цефоперазону и цефипиму отмечена у 57% штаммов синегнойной палочки. Несколько более высокая активность отмечается у карбапенемов: к меропенему резистентными оказалось 57% штаммов, к имипенему/циластатину - 42%. Отсутствие абсолютной перекрестной резистентности у меропенема и имипенема может быть связано с особенностями приобретения резистентности *P. aeruginosa*.

При анализе данных по ассоциированной резистентности каропенемрезистентных штаммов выявлено, что 3 штамма (42%) оказались чувствительными к цефепиму и цефтазидиму (28%), что согласуется с данными других исследователей [13]. Однако, выявляется более вы-



сокий уровень резистентности карбопенемрезистентных штаммов к фторхинолонам: все выделенные штаммы резистентны к ципрофлоксацину и левофлоксацину при высокой чувствительности к аминогликозидам. К амикацину чувствительны 86% штаммов, к гентамицину – 71%.

Таблица 2

Чувствительность к антибиотикам выделенных грамотрицательных возбудителей

	Количество резистентных штаммов, %			
	<i>Escherihia coli</i>	<i>Klebsiella pneu- moniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ампициллин	84	100	100	100
Амоксициллин/клавуланат	84	85	100	100
Цефуроксим	83	100	100	-
Цефотаксим	67	85	100	-
Цефтазидим	50	72	50	57
Цефоперазон	50		50	57
Цефепим	50	71	50	54
Имипенем	0	0	0	42
Меропенем	0	0	0	57
Ципрофлоксацин	67	71	50	71
Левофлоксацин	67	71	50	71
Гентамицин	50	71	50	28
Амикацин	0	28	50	14
Нетилмицин	0	14	100	0

Отмечена высокая чувствительность синегнойной палочки к аминогликозидам. Только в 14% случаев выявлена резистентность к амикацину и в 27% случаев – к гентамицину. Высокий уровень резистентности выявлен у выделенных штаммов синегнойной палочки к фторхинолонам: выделено 72% штаммов, резистентных к ципрофлоксацину, 82% - к левофлоксацину.

Выявленные 2 штамма *Acinetobacter baumannii* (5%) показали высокий уровень резистентности к различным группам антибактериальных препаратов. В 100% случаев выявлена резистентность к пеницилинам, цефалоспорином, фторхинолонам, амикацину, гентамицину. В 50% случаев отмечена резистентность микроорганизма к карбопенемам, нетилмицину. Выявленный высокий уровень резистентности *Acinetobacter baumannii* превосходит результаты других исследователей [14], что может быть связано с небольшим количеством выделенных штаммов. Кроме того, в литературе существует противоречивая информация о клинической значимости *Acinetobacter* spp. [15].

Грамположительные штаммы золотистого стафилококка, коагулазонегативного стафилококка выделены в 27% случаев, при этом 63% штаммов являлись метициллинрезистентными, что превышает процент выявления грамположительных микроорганизмов в сравнении с данными отечественных исследователей [5], однако, соответствует данным зарубежных авторов [16]. В структуре спектра микроорганизмов при остром панкреатите в Мексике в большом проценте случаев показано выявление стафилококков, что исследователи связывают с приемом алкоголя [17].

В 2% случаев выявлялся *Enterococcus faecum*, резистентный к ампициллину, при выявляемой чувствительности к ванкомицину, что соответствует данным зарубежных исследователей [16].

Выявлен 1 штамм (2%) *Candida albicans*, чувствительный к флуконазолу, амфотерицину В, что соответствует данным зарубежных авторов [18, 2].

Таким образом, данные, полученные в условиях Белгородской областной клинической больницы согласуются с данными других отечественных авторов [19, 20, 6]. Показан высокий уровень чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* к карбапенемам на фоне снижения чувствительности к цефалоспорином III и IV поколений, отмечается нарастание резистентности к фторхинолонам. В отличие от данных отечественных исследований резистентности у выявленных грамотрицательных штаммов нами показана сохраняющаяся чувствительность к амикацину.

Выявлена относительно низкая частота стафилококковой инфекции, при высоком уровне выявления метициллинрезистентных штаммов, что не соответствует данным зарубежных авторов [5, 7] Для стартовой терапии, при подтвержденном инфицированном панкреонекрозе, предпочтительно использовать карбапенемы при тяжелом течении панкреонекроза, что обеспечит эффективность проводимой антибактериальной терапии в отношении наиболее часто выделяемых грамотрицательных бактерий, в том числе семейства *Enterobacteriaceae*, вы-



рабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра, и синегнойной инфекции. Однако, необходимо осуществлять бактериологическое исследование для уточнения возбудителя и чувствительности синегнойной палочки, т.к. выявлены штаммы, резистентные к карбапенемам. Полученные данные бактериологического исследования показали возможное использование цефалоспоринов III-IV поколения в комбинации с метронидазолом при подтвержденной чувствительности к выделяемому возбудителю, а также назначение аминогликозидов. Однако, необходимо помнить о низкой способности амикацина проникать в поджелудочную железу, что ограничивает применение аминогликозидов для профилактического применения при панкреонекрозе. Ванкомицин следует отнести к препаратам резерва, учитывая относительно низкую частоту выявления метициллинрезистентных штаммов. Их назначение будет оправдано при получении соответствующего микробиологического заключения. Учитывая высокую степень проникновения фторхинолонов, их использование предпочтительно при подтверждении их эффективности по данным бактериологического исследования или для профилактического использования в сочетании с метронидазолом.

Литература

1. Балныков С.И. Выбор лечебной тактики при панкреонекрозе / С.И. Балныков // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ярославль, 2012 – 297с.
2. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg.* 2001;13(5):592–596.
3. Garg PK, Madan K, Pande GK, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:159–66.
4. Савельев В.С. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения (Проект) / В.С.Савельев, М.И. Филимонов, Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. *Анналы хирургической гепатологии.* - 2001. - Т.6, №2 - С.115-122.
5. Деллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э.П. Деллинджер // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* - 2003. - Т.5, №2 - С.108-118.
6. Руднов В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В.А. Руднов, Д.В. Бельский, А.В. Дехнич // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2011г. - № 13(4) - С.294-303.
7. Sacopardo B, Pinzone M, Berretta S, et al. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2:S50.
8. Голуб А.В. Антибактериальная терапия осложнённых интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? / А.В. Голуб, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов // *Клинической микробиологии антимикробной химиотерапии.* – 2011; – №13(2) – С.158-162.
9. Рябкова Е.Л. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России / Н.В. Иванчик, М.В. Сухорукова и др. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2009 – № 11(2) – С.161-169.
10. Решедько Г.К. *Escherichia coli* как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ / Г.К. Решедько, А.Г. Щербников, М.В. Морозов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2011 №13(4) – С.314-321.
11. Зузов С.А. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара / С.А. Зузов, М.М. Петрова, О.И. Кречикова // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2009; –№11(4) – С.348-355.
12. Эйдельштейн М.В. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России/ М.В. Эйдельштейн, Л.С. Страчунский, исследовательская группа РОСНЕТ // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2005. – №7(4). – С.323-336.
13. Кузнецова М.В. Карбапенемоустойчивые штаммы *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах города Пермь / М.В. Кузнецова, Т.И. Карпунина, Д.О. Егоров и др // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2010 – №12(3) С.246-252.
14. А.А. Мартинович Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, в России *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2010 – №12(2) С.96-105.
15. Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii* *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2012 – №14(1) –С.67-73.
16. Su MS, Lin MH, Zhao QH et al. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2012 May;125(10):1772-6.
17. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, et al. [Clinical characteristics of acute pancreatitis in Mexico]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(4):167-73).
18. Isermann R., Schwarz M., Rau B., et al. Characteristics of infection with candida species in patient with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002;26:372-6.).
19. И.А. Гучев. Панкреонекроз. Возможности антибактериальной терапии и профилактики / Гучев И.А., Волков И.П., Иванова А.М.// *Русский медицинский журнал.* - 2007 г. - №12. - С.965- 973.



20. Зубков М.Н. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций / М.Н. Зубков // Фарматека. - 2006г. - №4 – С. 2-12.

MICROBIOLOGICAL LANDSCAPE AND ANTIBIOTIC THERAPY IN INFECTED PANCREATIC NECROSIS

T.N. MALORODOVA¹
Y.I. AFANASJEV¹
T.G. POKROVSKAYA¹
E.E. KAZAKOVA¹
T.V. ANIKANOVA²

¹*Belgorod National
Research University*

²*Belgorod Regional St. Joasaph
Clinical Hospital*

e-mail: malorodova@bsu.edu.ru

Infectious complications are observed in 40-70% of all patients with severe acute pancreatitis. Infections are associated with a significant increase in mortality rates. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus* spp. were the most common pancreatic infections. It is discussed the role of antimicrobial therapy and antibiotic resistance in patients with necrotizing pancreatitis.

Key words: necrotizing pancreatitis, infection, antibiotics, antibiotic resistance.