

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Э. Х. Байчоров, Р. З. Макушкин, В. А. Батулин, А. В. Оганесян,
Р. Р. Байрамуков, С. С. Семенов
Ставропольская государственная медицинская академия

Медико-социальная значимость повышения эффективности лечения острого деструктивного панкреатита (ОДП) обусловлена повсеместно возрастающей частотой этой патологии и тяжестью ее осложнений. Инфицированный ОДП, абсцессы, флегмоны забрюшинной клетчатки наблюдаются в 16–47 % случаев, при этом риск инфицирования возрастает с увеличением объема некротических тканей [1, 4, 5, 6]. Очаги некроза при остром панкреатите (ОП) формируются примерно у 15–25 % пациентов с летальностью 12–39 %. Летальные исходы в первые 2 недели связаны с токсемией и полиорганной недостаточностью (ПОН), в поздние сроки – с инфицированным панкреонекрозом (ПН) и осложнениями стерильного ПН [1, 3, 6].

Механизмы прогрессирующего панкреонекроза до конца не раскрыты. По имеющимся представлениям [1, 4, 6], при остром ПН определенно установить природу синдрома воспалительной реакции (СВР), особенно на разных этапах течения заболевания (отек, некроз, инфицирование), достаточно сложно. Известно, что тяжелые формы ПН, даже с летальным исходом, могут возникать на ранних этапах заболевания при отсутствии классических признаков инфицирования. В этих случаях следует думать о наиболее агрессивном проявлении СВР, связанной с состоянием тяжелой

эндотоксемии, поиск источника которой и мероприятия детоксикации требуют активных действий.

В процесс развития СВР вовлечены органы и ткани, выполняющие роль дезинтоксикационных фильтров, либо участвующие в катаболизме токсических агентов – печень, легкие, а также мышечный массив и подкожная клетчатка. Реакция этих органов и тканей, направленная на снижение токсемии, неизбежно сопровождается их морфо-функциональными нарушениями. Проявлением подобной реакции органо-тканевых фильтров или барьеров можно считать поражение легких, которое встречается у больных с ОП средней тяжести не менее чем в половине наблюдений [4, 6, 7].

Очевидно, что эффективное применение антибактериальных средств может улучшить прогноз пациентов с ОДП [1, 7]. Вместе с тем при проведении лечения противомикробными средствами в клинической практике обнаруживается значительное количество ошибок [4, 6, 8]. Представляется важным изучение эффективности применения антибактериальных средств при комплексном лечении больных с ОДП.

Неоднозначность подходов в вопросах лечебной тактики, неудовлетворительные результаты лечения и профилактики инфицирования ОП определяют необходимость дальнейшей разработки новых схем и способов лечения данной патологии, направленных в первую очередь на борьбу с инфекцией и интоксикацией.

В связи с этим целью исследования явилась оценка эффективности отдельных схем применения этих препаратов. Кроме того, представлялось целесообразным определить состав микроорганизмов, участвующих в развитии поражения поджелудочной железы (ПЖ), изучить их чувствительность к широкому кругу противомикробных средств.

Материал и методы. В клинике на базе отделения гнойной хирургии краевой клинической больницы в период с 2005 по 2009 год находились на лечении 114 больных, переведенных из других лечебных учреждений Ставропольского края – в среднем через 3–10 суток от момента госпитализации. В большинстве своем это были пациенты с тяжелым осложненным течением заболевания (распространенный инфицированный ПН, сепсис, забрюшинная флегмона, полиорганная недостаточность и др.). В структуре больных с ПН мужчины составили 63 % (72), женщины – 37 % (42). Большинство из них были трудоспособного возраста – 89,5 % (102), средний возраст – 45 лет. У подавляющего большинства пациентов (73 %) наблюдалась инфицированная форма ПН. Локализация гнойного процесса включала практически все области забрюшинного пространства, но наиболее часто (около 70 %) имела место парапанкреатическая флегмона.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.1. Сравнения внутригрупповых выборочных средних проводили по критерию Ньюмена-Кейлса, межгрупповые – по критерию

Байчоров Энвер Хусейнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: 89283150161; e-mail: beh@mz26.ru

Макушкин Рафаэль Захарович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, заведующий хирургическим отделением Невинномысской ЦГБ, тел.: 89288148926

Батулин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой клинической фармакологии, бактериологии, аллергологии и иммунологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: 89197467848

Оганесян Арман Владимирович, аспирант кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: 89283012769; e-mail: oga-arman@yandex.ru

Байрамуков Расул Рамазанович, кандидат медицинских наук, ассистент хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: 89280131778; e-mail: rasul30@yandex.ru

Семенов Сергей Сергеевич, аспирант кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии ИПО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: +79624406657

Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде выборочного среднего (М) с указанием стандартной ошибки (m).

Располагая известным опытом лечения ОДП за последние 15 лет с использованием современных подходов в диагностике и тактике лечения, пришли к выводу, что в ряде случаев всё же не удается купировать распространение гнойно-деструктивного процесса, что, вероятно, связано, с одной стороны, с ещё недостаточно раскрытыми механизмами взаимосвязи регионарной ферментативно-инфекционной токсемии и СВР в формировании панкреатогенной агрессии, а с другой – с недостаточной доступностью лекарственных средств в зоне поражения при системном их введении в связи с имеющейся блокадой микроциркуляторного русла ПЖ. [3, 4, 5]

В данном исследовании представлен анализ результатов лечения 51 больного с распространенными гнойными осложнениями ОДП. Подавляющее большинство пациентов, как правило, поступали после нескольких релапаротомий.

В лечении больных применен подход, сочетающий весь комплекс как хирургической, так и консервативной терапии. При лечении различных гнойных осложнений острого панкреатита в этой группе пациентов использован метод программированных санаций салъниковой сумки, забрюшинной клетчатки и брюшной полости.

Результаты и обсуждение. При поступлении в клинику пациенты по тяжести состояния распределились следующим образом: средняя степень тяжести диагностирована у 3 (5,9 %) больных, тяжелая степень – у 20 (39,2 %) и крайне тяжелая степень – у 28 (54,9 %).

С первого дня госпитализации в клинику больным проводилась эмпирическая антибактериальная терапия. При этом подбирали препараты различного механизма действия с высокой чувствительностью микрофлоры к антибиотикам по результатам микробиологического мониторинга. Применялись цефалоспорины III поколения (цефотаксим/цефтриаксон) и метронидазол (метрогил), фторхинолон (ципрофлоксацин).

Микробиологическая характеристика ОДП на основании анализа 51 больного и 115 идентифицированных микроорганизмов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреатите

	Возбудитель	Частота выделения	%
Грам (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	11,3
	<i>Streptococcus spp.</i>	9	7,9
	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	6,9
Грам (–)	<i>Escherichia coli</i>	24	20,9
	<i>Klebsiella spp.</i>	13	11,3
	<i>Proteus spp.</i>	6	5,2
	<i>Bacteroides fragilis</i>	6	5,2
	<i>Candida albicans</i>	5	4,3
	<i>Serratia spp.</i>	1	0,9
	<i>Citrobacter spp.</i>	1	0,9
Грам (–) неферментирующие бактерии	<i>Pseudomonas spp.</i>	28	24,3
	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	0,9
	Итого	115	100

Анализ результатов бактериологического исследования аспиратов ткани ПЖ при панкреонекрозе выявил преобладание грамотрицательной микрофлоры. Среди грамотрицательных бактерий чаще выявляли *Pseudomonas spp.* (24,3 %), *Escherichia coli* (20,9 %) и

Klebsiella spp. (11,3 %), среди грамположительной аэробной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* (11,3 %).

Данные микробиологических исследований при панкреонекрозе являются основой выбора антибактериальных препаратов, спектр действия которых должен охватывать различные грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Это соответствует выбору эмпирического режима антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе.

Согласно анализу чувствительности микроорганизмов к использованным антибактериальным препаратам установлено, что из 24 выделенных штаммов *E. coli* чувствительными к сульперазону оказались 100 %, к цефоперазону, цефтазидиму – 98 % (табл. 2). Из 28 выделенных *Pseudomonas spp.* чувствительными к сульперазону оказались 97,7 %, к имипенему – 92 %. Из 13 выделенных *Klebsiella spp.* чувствительными к меропенему, имипенему и сульперазону 98 %. Из 6 выделенных *Proteus spp.* чувствительными к меропенему, имипенему и тазоцину были 100 %. Из 8 выделенных *Enterococcus faecalis* чувствительными к имипенему и меропенему были 98,6 %, к сульперазону и ампициллину – 97,9 %. Из 13 выделенных *Staphylococcus aureus* чувствительными к ванкомицину оказались 100 %, к офлоксацину, цiproфлорксацину и левофлорксацину – 88 %. Из 6 выделенных *Bacteroides fragilis* чувствительными к цефоперазону, имипенему, сульперазону, меропенему, амикацину и цiproфлорксацину были 83 %.

Таблица 2

Чувствительность микроорганизмов к препаратам

Микро- организмы	<i>E. coli</i> (n-24)	<i>Pseudomonas</i> <i>spp.</i> (n-28)	<i>Klebsiella spp.</i> (n-13)	<i>Proteus spp.</i> (n-6)	<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i> (n-8)	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (n-13)	<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i> (n-6)
Ампициллин	25 %	–	18 %	–	97,9 %	–	–
Амоксиклав	75 %	–	68 %	48 %	–	–	67 %
Оксациллин	–	–	–	–	–	62,4 %	–
Цефазолин	42 %	–	40 %	67 %	–	62,4 %	–
Цефотаксим/ цефтриаксон	68 %	–	40 %	67 %	–	62,4 %	–
Цефтазидим	98 %	72 %	78 %	67 %	–	62,4 %	–
Цефоперазон	98 %	88 %	84 %	83 %	92,2 %	62,4 %	83 %
Сульперазон	100 %	97,7 %	98 %	83 %	97,9 %	62,4 %	83 %
Меропенем	84 %	88 %	98 %	100 %	98,6 %	62,4 %	83 %
Имипенем	88 %	92 %	98 %	100 %	98,6 %	62,4 %	83 %
Гентамицин	18 %	20,7 %	44 %	34 %	–	33 %	–
Амикацин	42 %	58,6 %	68 %	83 %	–	62,4 %	83 %
Ванкомицин	–	–	–	–	100 %	100 %	–
Офлоксацин	88 %	45,9 %	76 %	67 %	–	88 %	–
Цiproфлорксацин	92 %	65 %	74 %	67 %	–	88 %	83 %
Левофлорксацин	88 %	65 %	76 %	67 %	–	88 %	–
Метронидазол	–	–	–	–	–	–	67 %
Тазоцин	88 %	88 %	98 %	100 %	–	62,4 %	–

При анализе совокупной эффективности антибиотиков по отношению к выявленным у 115 микроорганизмов было установлено (табл. 3), что чувствительность у микроорганизмов была высокой к сульперазону и составляла 94 %. К цефоперазону и имипенему имели чувствительность 92 % выделенных микроорганизмов, к меропенему – 88 %, цефотаксиму/цефтриаксону – 68 %, цiproфлорксацину – 62 %, к тазоцину – 64 %, к амикацину – 58,3 %.

Таблица 3

**Совокупная эффективность антибиотиков
по отношению ко всем выделенным
микроорганизмам (n=115)**

Препараты	Абс. число микроорганизмов	%
Ампициллин	19	16,5
Амоксиклав	34	30
Оксациллин*	8	33,3
Цефазолин	53	58
Цефатоксим/цефтриаксон	88	78
Цефтазидим	66	57
Цефоперазон	105	92
Сульперазон	108	94
Меропенем	101	88
Имипенем	105	92
Гентамицин	58	50,4
Амикацин	67	58,3
Ванкомицин*	74	88
Офлоксацин	60	52
Левифлоксацин	58	51
Ципрофлоксацин	71	62
Метронидазол	55	48
Тазоцин	74	64

Примечание: * – в отношении грам (+) микроорганизмов

Закключение. Таким образом, по данным микробиологического исследования, для стартовой антибактериальной терапии наиболее приемлемыми с позиции чувствительности микрофлоры, высеваемой в клинике у больных с распространенными гнойными осложнениями ОДП, являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и, особенно, цефоперазон) в сочетании с метронидазолом, а также карбопены (особенно имепенем). Результаты прове-

денного исследования могут быть основой для разработки адекватной антибактериальной терапии у больных с распространенными гнойно-некротическими осложнениями ОДП и использоваться при создании стандартов диагностики и лечения данной патологии.

Литература

1. Александров, Д. А. Дифференцированная тактика при деструктивном панкреатите / Д. А. Александров, М. С. Громов, О. А. Стецюк [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 11. – С. 58–62.
2. Байчоров, Э. Х. Хирургическая тактика при лечении распространенных гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита / Э. Х. Байчоров, Р. Р. Байрамуков, Г. А. Денисенко [и др.] // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 499–500.
3. Благовестнов, Д. А. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Д. А. Благовестнов, В. Б. Хватов [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 68–75.
4. Гостищев, В. К. Активная тактика лечения деструктивного панкреатита в современных условиях / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т. 3. Прил.: Современ. пробл. хирургической гепатологии. – С. 134–135.
5. Макушкин, Р. З. Дренажирование гнойно-некротических очагов при остром деструктивном панкреатите / Р. З. Макушкин, Р. Р. Байрамуков, А. Р. Гулиев, М. Ш. Политов, А. В. Оганесян // Материалы пленума проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» межведомственного научного совета по хирургии РАМН. – Ставрополь, 2006. – С. 109–110.
6. Савельев, В. С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 21–22.
7. Хирургические инфекции. Руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – 864 с.
8. Хирургическое лечение распространенных гнойно-некротических осложнений острого деструктивного панкреатита. Практическое руководство / под ред. Э. Х. Байчорова, Б. Б. Хадиева, Р. Р. Байрамукова, Г. А. Денисенко – Ставрополь, 2008. – 92 с.

**МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ
И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ
ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ
ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА**
Э. Х. БАЙЧОРОВ, Р. З. МАКУШКИН,
В. А. БАТУРИН, А. В. ОГАНЕСЯН,
Р. Р. БАЙРАМУКОВ, С. С. СЕМЕНОВ

Проанализированы результаты лечения больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП). Показана эффективность этапного лечения больных ОДП. Однако в ряде случаев всё же не удается купировать распространение гнойно-деструктивного процесса, что связано с недостаточно раскрытыми механизмами взаимосвязи регионарной ферментативно-инфекционной токсемии и системной воспалительной реакции в формировании панкреатогенной агрессии и с недостаточной доступностью лекарственных средств в зоне поражения при системном их введении. По данным микробиологического исследования, для стартовой антибактериальной терапии наиболее приемлемыми с позиции чувствительности микрофлоры, участвующей в развитии ОДП, являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и особенно цефоперазон) в сочетании с метронидазолом, а также карбапены (особенно имепенем).

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, антибактериальная терапия, поджелудочная железа, микробиологическое исследование

**BACTERIAL LANDSCAPE
AND SENSITIVITY
OF MICROFLORAL CULTURE
TO ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH EXTENSIVE
NECROTIC COMPLICATIONS
OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS**
BAICHOROV E. KH., MAKUSHKIN R. Z.,
BATURIN V. A., OGANESYAN A. V.,
BAIRAMUKOV R. R., SEMENOV S. S.

The results of antimicrobial therapy of acute destructive pancreatitis (ADP) were studied. Efficiency of the stepwise treatment of ADP has been demonstrated. However, using modern approaches to diagnosis and treatment we are still not able to stop the spread of purulent destructive process in some cases. One of the possible reasons is inadequate bioavailability of medicines in the affected area also contributes. Besides, mechanisms for interlinking of regional enzymatic and infectious toxemia and systemic inflammatory response (SIR) in the formation of pancreatic aggression are underexplored. According to microbial analysis, 3rd generation cephalosporins III (cefotaxime, ceftriaxone and cefoperazone, in particular) in combination with metronidazole and carbapenems are more acceptable for initial antibiotic therapy from the standpoint of sensitivity of the microflora involved in the development of acute destructive pancreatitis.

Keywords: acute destructive pancreatitis, antibacterial therapy, pancreas, microbial analysis