

ПАНКРЕАТИЧНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Протягом останніх років спостерігають негативну тенденцію до зростання захворюваності на гострий панкреатит (ГП), яка, за даними світової статистики, становить від 200 до 800 пацієнтів на 1 млн населення в рік. У 15–20% хворих розвиток захворювання має деструктивний (некротичний) характер [1, 2]. У 1–5% хворих на ГП та 30–70% пацієнтів з некротичним панкреатитом (НП) приєднується панкреатична інфекція, що призводить до виникнення серйозних мультисистемних дисфункцій та є причиною смерті близько 80% пацієнтів [3, 4].

Основними клініко-морфологічними субстратами панкреатичної інфекції є: інфікований панкреонекроз, панкреатогенні абсцеси та нагноєння несправжніх (постнекротичних) кіст підшлункової залози (ПЗ) [5]. Згідно з рекомендаціями сучасних досліджень основними збудниками панкреатичної інфекції вважають бактерії ентєрального походження: *E. coli* — 24%, *Pseudomonas* spp. — 12%, *Klebsiella-Enterobacter* spp. — 13%, *Proteus* spp. — 6%, *Enterococcus faecalis* — 8%, *S. aureus* — 13%, *Streptococcus* spp. — 9%, *Bacteroides fragilis* — 6%, *Candida albicans* — 5% [3].

Ранні токсемічні та пізні септичні ускладнення, як і раніше, залишаються основними причинами смерті хворих з найтяжчими стадіями захворювання. Летальність при панкреатонекрозі коливається від 20 до 45% [1, 6, 7]. Тяжкість ГП має бути оцінена протягом перших двох діб з моменту госпіталізації хворого, оскільки це значною мірою обумовлює ефективність лікування. Оцінка тяжкості захворювання полягає у:

- первинному визначенні тяжкості ГП, що припускає клінічну диференціацію на легкий—середній (набрякова форма захворювання) та тяжкий (некротична форма) ступінь на тлі визначення місцевої симптоматики з боку органів черевної порожнини та її відповідності до системних порушень: серцево-легеневої, печінково-ниркової, церебральної, метаболічної недостатності. Разом з тим клінічна оцінка тяжкості ГП не є перфектною — її прогностична значущість не перевищує 50%

- вторинній оцінці тяжкості захворювання, яка ґрунтується на аналізі низки клініко-лабораторних шкал бальної оцінки фізіологічних параметрів (Ranson (1974), ARACHE II (1984) та ін.) хворого на ГП. Це дає змогу підвищити точність прогнозування наслідків захворювання до 70–80% [1, 6–8]

- визначенні поширення та характеру ураження ПЗ, заочеревинної клітковини, черевної порожнини за результатами лапароскопії, ультрасонографії, динамічної КТ з контрастним підсиленням, які виконують протягом 3–10 діб від моменту госпіталізації хворого.

На сучасному рівні прогнозування перебігу ГП і ризику виникнення ускладнень доцільним є динамічне дослідження рівнів активності СРП, інтерлейкінів — 6 та 10, еластази нейтрофілів, трипсिनогенактивуючого протеїну і прокальцитоніну в сироватці крові, які чітко корелюють з тяжкістю перебігу захворювання і мають суттєву прогностичну цінність. На жаль, складність та висока вартість цих біохімічних методів обмежує їх застосування у рутинній клінічній практиці [1, 7, 9].

Антибактеріальна профілактика та лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту

Гнійно-септичні ускладнення (ГСУ) НП у пізній стадії захворювання залишаються сновними причинами летальності. Тому значення цілеспрямованої профілактики та лікування останніх важко переоцінити. Ефективна боротьба з паралітичною кишковою непрохідністю (назогастральна декомпресія, медикаментозна та фізична стимуляція пропульсивної активності, інтраєанальні інстиляції глюкозо-електролітних та гіпертонічних розчинів) є найважливішим первинним засобом профілактики ГСУ, але основне значення, безумовно, належить правильному вибору антибіотиків і режимів їх застосування [10].

Підґрунтям для призначення антибактеріальних засобів при панкреатонекрозі є результати сучасних мікробіологічних досліджень, які переконливо свідчать, що спектр дії антимікробних препаратів при панкреатонекрозі має охоплювати грамнегативні і грампозитивні аеробні та анаеробні мікроорганізми — збудники панкреатичної інфекції. Цьому відповідає емпіричний вибір режиму антибактеріальної профілактики і терапії панкреонекрозу [1, 6, 7, 10]. Ефективність дії антибіотиків обумовлена їх здатністю проникати у тканини ПЗ через гематопанкреатичний бар'єр [4].

На проникність антибіотиків у ПЗ впливають такі чинники:

- зв'язування з білками сироватки крові
- здатність до трансмембранної пенетрації
- розчинність у ліпідах
- стан тканинного кровообігу

- активність тканинних інактиваторів
- швидкість екскреції [1, 7].

Залежно від виду пенетрантності у тканині ПЗ виділяють три групи антибактеріальних препаратів:

I група: аміноглікозиди, амінопеніциліни та цефалоспорины I покоління, концентрація яких після внутрішньовенного введення не досягає у тканинах ПЗ мінімально пригнічувальної концентрації (МПК) відносно більшості бактерій.

II група включає препарати, які після внутрішньовенного введення перевищують ефективну МПК для деяких, але не всіх мікробів, що зазвичай виділяють при панкреатонекрозі. Це — захищені пеніциліни широкого спектра дії: піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат; цефалоспорины III покоління, в тому числі захищені: цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим, цефоперазон/сульбактам; цефалоспорин IV покоління — цефепім.

III група поєднує фторхінолони III–IV покоління (пєфлосацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатафлоксацин, моксифлоксацин); карбапенєми (іміпенєм/циластатин та меропенєм), що створюють максимальні концентрації у панкреатичній тканині, перевищуючи МПК для більшості збудників панкреатичної інфекції. Імідазоли досягають бактеріцидних концентрацій у тканинах ПЗ для анаеробів, тому при панкреатонекрозі доцільним є комбінування останніх з цефалоспорины III–IV поколінь або фторхінолоны II–III поколінь.

За останні два роки особливої популярності серед практичних лікарів набув фторхінолон III покоління **ЛЕФЛОЦИН** (левофлоксацин), виробництва компанії "Юрія-Фарм", що володіє широким спектром антимікробної активності та поліпшеними фармако-кінетичними характеристиками. Після одноразового введення препарату у плазмі крові створюються концентрації, що перевищують МПК багатьох патогенів. При цьому концентрація **ЛЕФЛОЦИНУ** у тканинах у 3–5 разів перевищує плазменну. Тривалий період напіввиведення **ЛЕФЛОЦИНУ** (6–8 год) та наявність постантибіотичного ефекту дають змогу призначати його раз на добу. Препарат добре проникає та накопичується у значній кількості в нейтрофілах, лімфоцитах, макрофагах. У альвеолярних макрофагах концентрація **ЛЕФЛОЦИНУ** перевищує сироваткову у 6 разів. Добра проникність у перитонеальну та плевральну рідину дає змогу застосовувати **ЛЕФЛОЦИН** за наявності панкреатогенного плеврального випоту, при пневмонії, асциті, перитонії.

ЛЕФЛОЦИН чинить швидку системну антибактеріальну дію, тому ефективний навіть при найтяжчих формах захворювання. Він знижує кількість збудників з мінімальним вивільненням компонентів клітин грамнегативних бактерій та утворенням цитокінів (значне вивільнення зазначених речовин може спричинити навіть септичний шок).

ЛЕФЛОЦИН має 95–100% біодоступність, пролонгований постантибіотичний ефект, низьку токсичність.

Досвід застосування **ЛЕФЛОЦИНУ** разом з імідазолами (метронідазол, орнідазол) у 22 хворих з тяжкими формами ГП, ускладненими асцитом, плевритом, довів, що ефективність такого режиму відповідає ефективності монотерапії карбапенємами або комбінатції цефалоспоринів III–IV покоління та імідазолів. Під час використання комбінатції **ЛЕФЛОЦИНУ** (500 мг 2 рази на добу в/в) та

орнідазолу (500 мг 2 рази на добу в/в) протягом 7–12 діб у хворих на НП негативних реакцій, які вимагали б відміни терапії, не спостерігали. Таким чином, оптимальне співвідношення вартість/ефект, зручність застосування (2 рази на добу), мінімальні негативні реакції є підставами розглядати режим — **ЛЕФЛОЦИН** + орнідазол — як терапію першого вибору у хворих на тяжкі форми ГП. Слід наголосити, що під час застосування зазначеного режиму антибіотикотерапії спостерігали тенденцію до найкоршого (порівняно з іншими режимами) усунення плевролегеневих ускладнень.

Через роль інтестиногенної транслокації бактерій у патогенезі ГСУ НП багато фахівців пропугує метод селективної антибактеріальної деконтамінації травного каналу (СДТК) для усунення із ротоглотки та травного тракту (ТТ) потенційно патогенних грамнегативних аеробів. Метод ґрунтується на місцевому застосуванні антибіотиків, які не всмоктуються у ТТ аміноглікозидів — тобраміцину, гентаміцину; полієнових антибіотиків — ністатину, амфотерицину В; глікопептидів — ванкомицину, тейкопланіну. У деяких ситуаціях перевага надається "місцевої" + "системній" СДТК на тлі застосування фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину) або цефалоспоринів (цефотаксиму) [1, 11].

Доцільність антибіотичної СДТК автори вважають досить суперечливою через:

- неможливість вважати доведеним факт позитивного впливу СДТК на показники смертності пацієнтів у вкрай тяжкому стані [11]
- поширення феномену антибіотикорезистентності та антибіотико залежності збудників інфекції
- надмірне розмноження грампозитивних мікроорганізмів, що є нечутливими до препаратів, які застосовують для СДТК. Це, у свою чергу, може сприяти зростанню випадків інфікування пацієнтів у стаціонарі [11].

Власна методика СДТК ґрунтується на інтраєзонозальній інстиляції пребіотика лактулози (**ЛАКТУВІТ** виробництва "Юрія-Фарм") по 50 мл на 100 мл 0,9% розчину NaCl 3 рази на добу, еубіотиків (стандартних лакто- і біфідобактерій), пробіотиків та ентеросорбентів у паралельному режимі на тлі застосування ранньої нутриційної підтримки [12–14].

Раннє ентеральне (ентеростромальне) харчування є обов'язковим, якщо тяжкість ГП за шкалою Ranson перевищує 2 бали. Для цього після адаптувальної кишківник ентеральної інфузії електролітичних та глюкозо-електролітичних розчинів починаємо вводити полімерні збалансовані суміші на основі соєвих ізолятів. Доцільно застосовувати нозологічно спрямовані суміші, що містять ліпіди у вигляді тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга, які всмоктуються у кишківнику без додаткової обробки жовчю, панкреатичною та кишковою ліпазами. За відсутності готових сумішей можна застосовувати хімусоподібні (перетерті) суміші нутрієнтів з додаванням травних ферментів, а також суміш для дитячого вигодування. Об'єм ентеральної інстиляції збільшуємо поступово: від 200 до 1 500–2 000 мл на добу, темп введення також підвищуємо — від 60 до 150 крапель за хвилину. Введення поживних речовин у травний канал посилює мезентеріальний кровообіг та захищає ТТ від реперфузійних уражень, унаслідок чого запобігає транслокації бактерій та ендотоксинів у порталний кровотік, а також атрофії слизової оболонки та асоційованої з кишківником лімфоїдної тканини. А, отже — надмірній колонізації кишки, вторинній ферментативній та імунній недостатності, тобто позитивно впливає на патогенетичні ланки розвитку сепсису.

Ентеральну підтримку хворих проводимо на тлі збалансованої комплексної інфузійної терапії, яка обов'язково містить препарати на основі сорбіту та ксиліту — **КСИЛАТ** та **СОРБІЛАКТ** (виробник "Юрія-Фарм"). Сорбітол та ксилітол є поліспиртами з вираженими антикетогенними властивостями та інсулінонезалежним метаболізмом. Унаслідок специфічного функціонування пентозофосфатного циклу ці ре-

човини, незалежно від глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, постачання якої загальмовується під час стресу та шоку, спроможні постачати пентозу, що є необхідною складовою для відновлення нуклеїнових кислот та протеїнів. Вони забезпечують термінове постачання енергії, економію білка ефективніше, ніж глюкоза. Неодмінно у склад інфузії включаємо 6% розчин гідроксиметил крохмалю — **ГЕКОДЕЗ** (виробник "Юрія-Фарм"). Це поновлює адекватне співвідношення між судинним та інтерстиціальним простором, порушене внаслідок системної реакції на запалення, взємодії активованих лейкоцитів та ендотелію судин. Останнє супроводжується підвищенням капілярної проникності для білка, порушенням структури інтерстиційного простору і лімфатичного дренажу, що призводить до стійкого накопичення рідини в інтерстиції, порушення функції органа та системи.

Разом з тим, оскільки основним механізмом розвитку інфекційних ускладнень панкреонекрозу є інтестино- та кологенна мікробна транслокація, завжди існує високий ризик грибової суперінфекції (остання походить з товстої кишки), проте інтраабдомінальний кандидоз обумовлює фатальну незворотність патологічного процесу [7, 10].

Ці обставини спонукають до включення у програму антибактеріальної профілактики та лікування НП системних антимікотиків (**ФЛЮКОНАЗОЛУ**, виробництва "Юрія-Фарм").

При набряковій формі ГП зазвичай не потрібне призначення курсу антибіотикопрофілактики. Натомість верифікація некротичного ураження ПЗ є абсолютним показанням до застосування антибіотиків II–III груп, а у разі визначення ступеня тяжкості захворювання за шкалами Ranson >4 балів або APACHE II >13 балів (незалежно від вірогідності інфікування ПЗ та ЗК) — антибіотиків III групи: цефалоспоринів III–IV покоління + імідазолів, карбапенемів, фторхінолонів (лефлорксацину, **ЛЕФЛОЦИНУ**).

Кваліфікувати мету призначення антимікробних засобів при панкреонекрозі — профілактичну чи лікувальну — у багатьох спостереженнях досить складно. Це зумовлено високим ризиком виникнення панкреатичної інфекції та складністю її об'єктивізації у реальному часі.

Тривалість курсу антибактеріальної терапії при деструктивних формах ГП визначається термінами усунення гнійно-некротичних вогнищ та регресом симптомів реакції на запалення.

Зважаючи на специфіку патологічного процесу при панкреонекрозі (первинно абактеріальний характер із подальшим приєднанням інфекції), складність та багатостадійність оперативних втручань при значних гнійно-некротичних ураженнях ПЗ, ЗК та черевній порожнині, тривалість та вартість лікування, завжди слід передбачити можливість зміни кількох режимів антибактеріальної терапії.

Висновки:

1. Панкреатична інфекція є основною причиною смерті хворих у пізніх стадіях некротичного панкреатиту.
2. Первинна верифікація некротичних змін підшлункової залози та ЗК є абсолютним показанням до призначення резервних антибіотиків — цефалоспоринів III–IV покоління з імідазолами, карбапенемів, фторхінолонів III–IV покоління. Комбінація **ЛЕФЛОЦИНУ** з орнідазолом є пріоритетною за наявності плевролегеневих ускладнень гострого панкреатиту.
3. Дизайн антибактеріальних режимів при панкреонекрозі повинен корелювати зі специфікою та тривалістю перебігу патологічного процесу та має передбачити альтернативні варіанти антимікробної профілактики та лікування.
4. Обов'язковим при тяжких формах гострого панкреатиту є впровадження штучної ентеральної підтримки, що запобігає реперфузійним ураженням травного тракту і мікробно-ендотоксичній транслокації та разом з методом відновлення кишкового еубіозу є найважливішим фактором ранньої профілактики панкреатичної інфекції.

Про авторів:

Коновалов С.П., Роговський В.М.,
МКЛ швидкої медичної допомоги,
Головний весняний клінічний госпіталь МО України

ЛІТЕРАТУРА:

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В.С.Савельева — М.: "Трида-Х", 2004. — 640 с.
2. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиковский А.П. Хирургия поджелудочной железы. — Симферополь: Таврида, 1997. — 560 с.
3. Бойко В.В., Криворучко І.А. Патологія та лікування гострого некротичного панкреатиту // Мистецтво лікування. — 2003. — № 6. — С. 36–40.
4. Рудаков А.А., Доберман Б.Л. Панкреатическая инфекция // Анналы хир. гепатологии. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 94–99.
5. Howard T.J., Wiebe E.A., Mogavero G. Classification and treatment of local septic complication in acute pancreatitis // Amer. J. Surg. — 1995. — V. 170. — № 1. — Р. 44–50.
6. Коновалов Е.П., Жнегин Г.Р., Доманский Б.В., Терлецкий В.Н. Панкреанекроз. — Чита: "Поиск", 2000. — 240 с.
7. Хирургические инфекции / Под ред. Н.А. Ерохина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.
8. Костюченко А.П., Филин В.И. Неотложная панкреатология. — СПб.: "Деван", 2000. — 480 с.
9. Коновалов Е.П. Комплексная оценка состояния защитных систем организма как способ прогнозирования и диагностики осложненного течения некротического панкреатита. — 2003. — № 12. — С. 14–17.
10. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Комплексное лечение панкреонекроза // Анналы хир. гепатологии. — 2000. — Т. 5 № 2. — С. 61–66.
11. Шано В.П., Черный В.И., Гольямедов Ф.И., Нестеренко А.Н. Периперационная профилактика и лечение инфекционных осложнений в хирургии. Метод. рекомендации. — Донецк, 2003. — 48 с.
12. Коновалов Е.П., Терлецкий В.М., Пляцко А.О., Савицкий О.Ф. Штучна ентеральна підтримка як засіб профілактики і лікування інфекційних ускладнень при некротичному панкреатиті // Галицький лікарський вісник — 2002. — Т. 9, № 3. — С. 156–157.
13. Коновалов Е.П., Доманський Б.В., Терлецкий В.М. та ін. Клініко-імуннологічна оцінка якості внутрішньокішківкового зондового харчування хворих з важкими формами некротичного панкреатиту // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 6 (32). — С. 128–130.
14. Коновалов Е.П., Терлецкий В.Н., Роговський В.М., Яковлев Б.Ф. Энтеральное введение лактулозы при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Мистецтво лікування. — 2005. — № 8 (24). — С. 42–45.