

УДК 616.37-002-036.17+ 615.33

## К ВОПРОСУ О ПРОВЕДЕНИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

И.Е. Верхулецкий, Ф.К. Папазов, В.В. Волков, О.В. Розенко,  
Е.И. Верхулецкий, Д.Н. Синенупов

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

**Реферат.** Изучены 2 группы больных с острым некротическим панкреатитом. В первой группе 59 пациентов с абсцессами в поджелудочной железе, брюшной полости и забрюшинном пространстве. Во второй группе 42 больных с наличием диффузного перитонита или флегмоны забрюшинного пространства. В лечении больных обеих групп применялась, наряду с интенсивной терапией и хирургическим вмешательством, антибиотикотерапия. Применялись метрогил, цефалоспорины III поколения, гатифлоксацин и тиенам. У больных с общим состоянием средней степени тяжести чаще применялись одновременно 2 и 3 антибиотика. Альтернативой последним был тиенам, который один применялся у наиболее тяжелых больных. В первой группе умерли 4 (6.7%) больных, во второй группе 7 (14.3%) больных. Общая летальность составила 11 (10.9%) человек.

**Ключевые слова.** Острый некротический панкреатит, абсцесс поджелудочной железы, абсцесс брюшной полости, абсцесс забрюшинного пространства, диффузный перитонит, забрюшинная флегмона, антибиотикотерапия.

По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины с 1990 года прослеживается существенный рост заболеваемости органов пищеварения как в целом, так и отдельных нозологических форм, в том числе и панкреатита. Средний показатель распространенности заболеваний с 1990 г. по 1999 г. в Украине увеличился на 42.2% (М.В.Голубчиков, 2000). Особое место среди этой патологии занимают болезни поджелудочной железы, распространенность которых в Украине с 1999 г. выросла на 10.3%, а заболеваемость в ряде областей достигает 200-290 на 100 тыс. населения. (Ю.О.Філіпов, З.Н.Шмігель, Г.П.Котельникова, 2001).

Наряду с интенсивной терапией и хирургическим вмешательством антибиотикотерапия является неотъемлемой частью комплексного лечения больных острым некротическим панкреатитом. Применение высокоэффективных антибиотиков позволило снизить частоту гнойных осложнений в послеоперационном периоде. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении острого деструктивного панкреатита, летальность пока еще остается довольно высокой (E.L.Bradley, 1993; H. Zergible et al., 1993; H.S.Но, C.F.Frey, 1997; J.Nordback et al., 2001).

Американский колледж гастроэнтерологов в 1995 г. в свои рекомендации включил положение о целесообразности как можно более раннего начала системной антибиотикотерапии при остром некротическом панкреатите. Аргументом противников «профилактического» назначения антибиотиков остается указание на опасность развития полирезистентных штаммов бактерий и развитие суперинфекции (О.Е.Бобров, 2008).

По данным Д.Л.Мищенко с соавт. (2002) с «профилактической» целью антибактериальные препараты назначаются больному острым некротическим панкреатитом еще до клинически доказанной контаминации и инфицирования зоны панкреатического некроза в связи с высоким риском развития постнекротических инфекционных осложнений.

Эмпирическая «профилактическая» антибактериальная терапия предполагает назначение антибиотиков при наличии клинических признаков еще до микробиологического подтверждения инфекционного фактора.

Целенаправленную лечебную антибиотикотерапию проводят после идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

**Целью** настоящего исследования является изучение различных режимов антибиотикотерапии и обоснование выбора препаратов в зависимости от конкретной ситуации.

### **Материал и методы**

В течение 3-х лет в клинике находился 101 больной с острым панкреонекрозом. Мужчин было 64 (63.3%), женщин 37 (36.7%), в возрасте от 21 до 78 лет, в среднем 46.3 лет. У всех больных клинически диагностирован острый инфицированный некротический панкреатит с давностью заболевания до 2-х суток у 45 (44.5%) и от 2-х до 11 суток у 56 (55.5%). 26 (25.7%) пациентов поздно обратились за медицинской помощью и доставлены в клинику бригадой скорой помощи с выраженной пролонгацией времени. 75 (74.3%) находились на лечении в местных больницах и лишь при ухудшении состояния были направлены в клинику. На основании клинических, лабораторных и

ультразвуковых исследований, а также компьютерной томографии у всех больных диагностирован острый инфекционный некротический панкреатит. При этом в результате лапароцентеза наряду с уточнением клинического диагноза взят материал для бактериологического исследования и определения чувствительности обнаруженных микроорганизмов к антибиотикам. В результате обследования и клинического наблюдения больные разделены на 2 группы: с наличием абсцесса в поджелудочной железе, брюшной полости или в забрюшинном пространстве (первая группа 59 больных), и с наличием диффузного перитонита или флегмоны забрюшинного пространства (вторая группа 42 больных). Тяжесть состояния больных расценивалась как средняя и тяжелая на основании негативной динамики клинических показателей сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и других систем.

При госпитализации больных, наряду с интенсивной терапией и хирургическими вмешательствами, проводилась и антибиотикотерапия с применением тиенама, гатифлоксацина, цефалоспоринов III поколения и метрогила. В зависимости от характера клинического течения заболевания, а позднее и уточнения характера микрофлоры у 26 (25.7%) вводился один антибиотик, у 61 (60.4%) – 2 антибиотика и у 14 (13.8%) пациентов – по 3 антибиотика.

В первой группе больных у 38 человек общее состояние расценивалось как средней тяжести и в комплекс лечебных мероприятий у них входил один антибиотик (метрогил, цефалоспорин или гатифлоксацин). У 21 больного этой группы общее состояние было тяжелое и у 17 из них в состав комплексного лечения вводили 2 и 3 антибиотика, а у 4-х применен только тиенам с последующими благоприятными результатами.

В первой группе умерли 4 (63.7%) больных в результате развившейся полиорганной недостаточности из-за длительной пролонгации в лечении на догоспитальном этапе.

Все больные второй группы поступили в тяжелом состоянии с наличием перитонита у 21 человека, забрюшинной флегмоны у 14 и одновременно перитонита и забрюшинной флегмоны у 7 больных. На фоне повторных санлирующих и дренирующих операций, а также некрэктомий по поводу некроза различных объемов поджелудочной железы были применены по 2-3 антибиотика, но в связи с резистентностью инфекции к этим препаратам у 13 больных был применен тиенам. Несмотря на крайне тяжелое состояние больных этой груп-

пы, у 35 человек состояние постепенно улучшалось и после неоднократных хирургических манипуляций они выздоровели. Однако, у 7 (14.3%) больных общее состояние медленно, но прогрессивно ухудшалось, и несмотря на применение наиболее эффективных антибиотиков на фоне постоянной интенсивной терапии, у них наступил летальный исход, что видно из следующего наблюдения.

Больная 33 лет (ист.бол.№1720) в связи с ухудшением состояния 29.04.06 г. переведена в клинику из местной больницы по поводу острого некротического панкреатита. Заболела остро несколько суток назад после нарушения диеты. Около 3-х лет страдает хроническим панкреатитом с периодическими обострениями. В местной больнице наряду с интенсивной терапией получала гентамицин и метрогил. Однако, общее состояние ухудшалось, боли распространились на весь живот, появилась одышка.

При поступлении общее состояние тяжелое. Аускультативно определяется ослабленное дыхание слева. Пульс 88 в мин. АД 180/100 мм рт ст. Температура тела 37.3°C. Язык покрыт белым налетом, сухой. Живот не вздут, напряжен и болезненный при пальпации в эпигастриальной области и левом подреберье. Симптом Щеткина слабо положительный. Амилаза крови 64.6. Лейкоцитов в крови 8.9x10<sup>9</sup>

Произведен лапароцентез. Из брюшной полости получено 500 мл жидкости бурого цвета. При бактериологическом исследовании обнаружена кишечная флора, которая впоследствии оказалась чувствительной к тиенаму.

Проведена интенсивная терапия, включая и антибиотики (метрогил, гатифлоксацин, цефалоспорин). Однако, температура тела оставалась повышенной, более выражены явления панкреатита, стала развиваться полиорганная недостаточность.

30.04.06 г. сделана лапаротомия. В брюшной полости бурая жидкость без фибрина, имеются участки некроза поджелудочной железы. Санация брюшной полости и сальниковой сумки. В послеоперационном периоде в комплексное лечение введен тиенам. В последующие дни возникли явления легочной недостаточности, ухудшение состояния больной. 11.05.06г. сделана повторная лапаротомия, выявлен некроз тела поджелудочной железы с распространением инфильтрата на забрюшинную клетчатку. Произведена некрсеквестрэктомия. При посеве материала из поджелудочной железы и окружающих тканей микроорганизмы не выявлены.

Общее состояние больной продолжало оставаться тяжелым. 01.06.06г. появилось эрро-

живное кровотечение, которое остановлено консервативными мероприятиями.

При нарастающем ухудшении общего состояния больной, 06.06.06 г. наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз: Острый деструктивный панкреатит, тотальный гнойно-геморрагический панкреонекроз, гнойный парапанкреатит и оментит с вовлечением клетчатки забрюшинного пространства. Выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек легких.

Средняя летальность с учетом первой и второй групп составила 11 (10.9%) больных.

### **Результаты и обсуждение**

Наряду с интенсивной терапией и оперативным лечением, применение антибиотиков является обязательным в комплексном лечении больных с инфицированным деструктивным панкреатитом. Инфицирование некроза поджелудочной железы отмечено у 30-70% больных с острым панкреатитом, при этом инфекция является главной причиной летальности в более поздние сроки с момента заболевания (В. Ran et al., 1997). Основной задачей лечения таких больных является предупреждение инфицирования некроза поджелудочной железы или борьба с возникшей инфекцией (С. Bassi et al., 1994). Вовлечение в этот процесс других органов обуславливает развитие органной и полиорганной недостаточности (F. Marotta et al., 1996). При недостаточности 3-х и более органов летальность достигает 100% (H. Zerngible et al., 1993).

В настоящее время в панкреатологии накоплен значительный опыт лечения больных с острым панкреатитом и его осложнениями. Применение новых подходов к лечению острого панкреатита способствует некоторому снижению заболеваемости и летальности. Однако, пока еще значительная летальность при инфицированном некротическом панкреатите требует дальнейшей разработки более надежных подходов к лечению больных острым некротическим панкреатитом.

Больные обеих групп были идентичны по полу и возрасту. У больных второй группы общее состояние было более тяжелым по сравнению с таковыми у пациентов первой группы. В первые сутки после операции у больных обеих групп общее состояние значительно ухудшилось по сравнению с предоперационным периодом, что свидетельствует о влиянии операционной травмы на тяжесть состояния больных с некротическим панкреатитом. В дальнейшем динамика тяжести общего состояния этих больных зависела от эффективности комплексной терапии.

В первой группе больных патогенные микроорганизмы выделены из очага инфицированного некроза у 21 (35.6%) пациента. Во второй группе патогенные микроорганизмы обнаружены у 24 (57.1%) больных. Соотношение аэробных микроорганизмов у больных обеих групп было одинаковым. Кроме этого, в очаге некроза поджелудочной железы, в абсцессах брюшной полости и забрюшинного пространства в 73.6% обнаруживались неспорообразующие анаэробные микроорганизмы. При этом, почти всегда выявлялись ассоциации нескольких видов аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Эмпирическая антибиотикотерапия с применением цефалоспоринов III поколения в сочетании с метрогилом проведена у 55 (93.2%) больных первой группы. У 4 (6.8%) пациентов этой группы применялся тиенам.

Эмпирическая антибиотикотерапия с применением гатифлоксацина, цефалоспоринов III поколения и метрогила проведена у 29 (69%) больных второй группы. У 13 больных (31%) пациентов этой группы применялся тиенам.

Следует отметить, что в ряде случаев, моноантибиотикотерапия с применением тиенама оказалась более эффективной по сравнению с полиантибиотикотерапией вышеотмеченными препаратами.

Необходимым условием для борьбы с инфекцией является обеспечение высокой концентрации антибиотиков в очаге некроза (В. Ran et al., 1997). Однако, гемопанкреатический барьер для некоторых антибиотиков является препятствием для проникновения в ткань поджелудочной железы (I. P. Burns et al., 1986). Антибиотики с высокой липофильностью хорошо проникают и концентрируются в ткани поджелудочной железы (С. Bassi et al., 1994; I. P. Burns et al., 1986; E. Rubinstein et al., 1985). Наиболее активно проникают в ткань поджелудочной железы карбапенемы и хинолоны, наименее активно аминогликозиды (С. Bassi et al., 1994; E. L. Bradley, 1989). Использование антибиотиков, активных в отношении патогенной кишечной микрофлоры и обладающих высокой способностью проникать в ткань поджелудочной железы является обоснованным подходом для эмпирической антибиотикотерапии при инфицированном некротическом панкреатите (В. Ф. Саенко с соавт., 2000).

До получения данных бактериологического исследования для проведения эмпирической антибиотикотерапии препаратами выбора у больных с инфицированным некрозом поджелудочной железы являются цефалоспорины III поколения, фторхинолоны и препараты



активные в отношении анаэробных микроорганизмов. Чем обширнее некроз поджелудочной железы, более распространено поражение окружающих тканей, тем более мощной должна быть антибиотикотерапия. Если больному с очаговым инфицированным панкреонекрозом с минимальным поражением окружающих тканей при адекватной санации очага инфекции и эффективном дренировании брюшной полости достаточно назначить один антибиотик (цефалоспорин III поколения или фторхинолон), то при субтотальном или тотальном панкреонекрозе, осложненном диффузным перитонитом или флегмоной забрюшинного пространства, следует назначать два или три антибиотика, один из которых должен быть высокоэффективным в отношении анаэробных микроорганизмов. Альтернативой при этом может быть назначение одного антибиотика из группы карбапенемов (тиенама). При возникновении сепсиса и полиорганной недостаточности на фоне диффузного перитонита или флегмоны забрюшинного пространства для эмпирической терапии применяли антибиотики группы карбапенемов.

Снижение летальности при инфицированном некротическом панкреатите обусловлено внедрением активной хирургической тактики и методов интенсивной терапии. Консервативная терапия инфицированного некротического панкреатита неэффективна, практически все больные умирают (P.A.banks, 1991; I.Beger et al., 1986).

Приоритетом в лечении больных с инфицированным некротическим панкреатитом является активная хирургическая тактика (K.Margener, J.Baillie, 1998; B.Ran et al., 1997).

#### Выводы

1. Лечение больных с инфицированным некротическим панкреатитом должно быть комплексным, включать антибиотикотерапию, интенсивную терапию и активную хирургическую тактику.

2. Антибиотиками выбора для эмпирической терапии у больных с инфицированным некротическим панкреатитом являются цефалоспорины III поколения, хинолоны и агенты, активные в отношении анаэробных микроорганизмов.

3. При возникновении полиорганной недостаточности, диффузного перитонита или флегмоны забрюшинного пространства, усугубляющих тяжесть течения инфицированного некротического панкреатита, антибиотиками выбора для эмпирической терапии являются препараты группы карбапенемов (тиенам).

4. После получения данных бактериологи-

ческого исследования и определения чувствительности возбудителей к препаратам необходимо осуществлять коррекцию антибактериальной терапии.

#### ДО ПИТАННЯ ПРО ПРОВЕДЕННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

*І.Є. Верхулецький, Ф.К. Папазов, В.В. Волков, О.В. Розенко, Є.І. Верхулецький, Д.М. Синепупов*

**Реферат.** Вивчені 2 групи хворих з гострим некротичним панкреатитом. У першій групі 59 пацієнтів з абсцесами в підшлунковій залозі, черевній порожнині і заочеревинному просторі. В другій групі 42 хворих з наявністю дифузного перитоніту, флегмони заочеревинного простору. У лікуванні хворих обох груп застосовувалася, поряд з інтенсивною терапією і хірургічним утручанням, антибіотикотерапія. Застосовувалися метрогіл, цефалоспори́ни III покоління, гатифлоксацин і тіенам. У хворих із загальним станом середнього ступеня ваги частіше застосовувалися одночасно 2 і 3 антибіотики. Альтернативою останнім був тіенам, що один застосовувався в найбільш важких хворих. У першій групі вмерло — 4 (6.7%) хворих, у другій групі — 7 (14.3%) хворих. Загальна летальність склала 11 (10.9%) хворих.

**Ключові слова:** Гострий некротичний панкреатит, абсцес підшлункової залози, абсцес черевної порожнини, абсцес заочеревинного простору, дифузійний перитоніт, заочеревинна флегмона, антибіотикотерапія.

#### THE PROBLEM OF PERFORMING ANTIBIOTIC THERAPY IN DESTRUCTIVE PANCREATITIS

*I.E. Verhuletskiy, F.K. Papazov, V.V. Volkov, O.V. Rozenko, E.I. Verhuletskiy, D.N. Sinepupov*

**Abstract.** Two groups of patients with necrotic pancreatitis were studied. There were 59 patients with abscesses in pancreas, abdominal cavity, and retroperitoneal space in the first group. There were 42 patients with diffuse peritonitis or retroperitoneal space phlegmon in the second group. Two groups of patients were treated alongside with intensive care and surgical intervention with antibiotic therapy. Metrogil, cephalosporin, III generation, gatiphloxacin, tienam were applied. One antibiotic was used for patients with general state of mean severity, 2 and 3 antibiotics were used for patients with severe general state simultaneously. Tienam was an alternative, which was applied for the patients of grave severity. 4 (6.7%) patients died in the first group, 7 (14.3%) patients died in the second group. The overall lethality was 11 (10.9%) people.

**Keywords:** Acute necrotic pancreatitis, pancreatic abscess, abdominal cavity abscess, retroperitoneal space abscess, diffuse peritonitis, retroperitoneal space phlegmon.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров О.Е. –Мифы и реальности панкреатологии: целесообразно ли использование антибиотиков в лечении больных острым панкреатитом. –Український журнал хірургії, 2008, №3, с.1-14.
2. Голубчиков М.В. –Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення.–Сучасна гастроентерологія, 2000, №1.–с.17-20.
3. Мищенко Д.Л., Васильев Г.А., Бобров О.Е., Шлапак Н.П.–Инфекция и антибиотикотерапия при тяжелом остром панкреатите. –Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 2002, №2.–с.94-96.
4. Саенко В.Ф., Ломоносов С.П., Зубков В.И., Андреещев

- С.А., Горшевикова Э.В.–Антибактериальная терапия больных с инфицированным некротическим панкреатитом.–Клінічна хірургія, 2000, №8.–С.5-10.
5. Філіпов Ю.О., Шмігель З.Н., Котельникова Г.П. –Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків.– Дніпропетровськ, 2001, випуск 32.–С.3-6.
  6. Banks P.A. – Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences.–Hepato – gastroenterology, 1991, vol. 38,– P.116-121.
  7. Bassi C., Pederli P., Vesentini S.–Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipinem in severe acute pancreatitis.– Antimicrob. agents chemother, 1994, vol.38,–P.830-836.
  8. Beger H.I., Ran B., Mayer J.–Natural course of acute pancreatitis.–Weld.J.Surg., 1997, vol.21.- P.130-135.
  9. Bradley E.L.–Antibiotic in acute pancreatitis. Current status and future directions.–Amer.J.Surg.,1989, vol. 158,– P.472-478.
  10. Bradley E.L.–A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the Atlanta symposium.– Arch.Surg., 1993, vol.128,–P.586-590.
  11. Burns J.P., Stein T.A., Kabnik L.S.–Blood pancreatic juice harrier to antibiotic excretion.- Amer.J.Surg.,1986, vol. 151,–P.205-208.
  12. Ho H.S.,Frey C.F.–The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis.–Arch.Surg., 1997, vol. 132,–P.487-493.
  13. Zerngible H., Mann S., Braun J.–Plasmaseparation and hemofiltration in necrotizing acute pancreatitis.–Standarts in pancreatic surgery.–Eds H.,Beger M.,Buchler P. Malterhainer.–Berlin: Springer Verlag, 1993, P.171-177.
  14. Marotta F.,Jeng T.C., Wus C.C.–Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis beneficial role of nonabsorbable antibiotics and lactitol enemas. –Digestion, 1996, vol.57, P.446-452.
  15. Margener K.,Baillie J.– Acute pancreatitis.–Brit.med.j., 1998, vol.316, P.44-48.
  16. Nordback J., Sand J.,Saaristo R.,Paajanen H.–Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis.–Asingle-center randomized study.–J.Gastrointest.Surg., 2001, vol.5, P.113-118.
  17. Rau B., Une W., Bucher M.W., Beger H.J.–Surgical treatment of infected necrosis.–Wed.J.S.,urg., 1997, vol.21, P.155-161.
  18. Rubinstein E., Mark Z., Hospel S.–Antibacterial activity of the pancreatic fluid.–Gastroenterology, 1985, vol.88, P.927-932.