

**В. І. Ротар, І. Й. Сидорчук,
Д. В. Ротар, В. М. Коновчук,
В. В. Халатурник,
С. Є. Дейнека, О. В. Ротар**

БАКТЕРІАЛЬНА ФЛОРА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ГОСТРОМУ ДЕСТРУКТИВНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Буковинський державний медичний
університет, м.Чернівці
Лікарня швидкої медичної допомоги,
м. Чернівці

Ключові слова: гострий панкреатит, інфікування, мікрофлора.

Резюме. Інфікування вогнищ деструкції підшлункової залози в 35% хворих на гострий деструктивний панкреатит спричинене умовно патогенними грамнегативними ентеробактеріями упродовж першого тижня захворювання. Частота інфікування підвищується до 45% у більш пізні терміни хвороби за рахунок збільшення вмісту ентеробактерій та контамінації резистентною до антибіотиків грампозитивною мікрофлорою, бактеріодами і грибами роду *Candida*.

Вступ

Гострий деструктивний панкреатит (ГДП) залишається найбільш актуальною проблемою невідкладної абдомінальної хірургії, що зумовлено неухильним зростанням цієї патології, різноманітністю, розповсюдженістю і локалізацією некрозу в підшлунковій залозі (ПЗ) і парапанкреатичній клітковині (ППК) [1,2]. Гнійно-септичні ускладнення, які розвиваються при інфікуванні осередків некрозу ПЗ і ППК, мають вирішальний вплив на тактику лікування і частоту ускладнень [2,5,9]. Інфікований панкреатит виступає також і основною причиною (60–80%) пізньої летальності [6]. Визнання впливу вторинної інфекції на закономірність перебігу ГДП зумовлює необхідність вивчення патофізіології цього ускладнення, що може поліпшити результати лікування і сприяти значному зниженню летальності.

Мета дослідження

Визначити видовий і кількісний склад мікрофлори, основних джерел та шляхів інфікування ПЗ при гострому деструктивному панкреатиті.

Матеріал і методи

Дослідження включає ретроспективний (27) і проспективний (14) аналізи результатів хірургічного лікування хворих з ГДП, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії лікарні швидкої медичної допомоги (головний лікар – В.В.Халатурник) у 2001–2008 роках. Серед обстежених було жінок – 11, чоловіків – 30, середній вік яких становив $50,6 \pm 4,6$ (28-78) років. Згідно класифікації панкреатиту (Атланта, США, 1992), у 15 хворих діагностовано стерильний (СПН), у 11 – інфікований панкреонекроз (ІПН), гостру постнекротичну (несправжню) кісту – у 11, у 4 із них з інфікуванням вмісту кісти, абсцес ПЗ – у 4 хворих. У ранні терміни захворювання (до двох тижнів) оперовані 17, у більш пізні терміни – 24 хворих. Мініінвазивні втручання (діагностичні і лікувальні лапароскопії) виконані в 7 хворих; 34 пацієнтам виконані відкриті оперативні втручання - лапаротомії і дренивання черевної порожнини, розкриття і дренивання чепцевої сумки, розкриття і дренивання заочеревинного простору, кіст та абсцесів, оментобурсопанкреатостомії,

холецистектомії. Всім хворим проводили загальноприйнятну інтенсивну терапію, обов'язковими компонентами якої були регідратація, дезінтоксикація, блокада панкреатичної секреції, профілактика стресових виразок. Початкова емпірична антибактеріальна терапія (АБТ) проводилася препаратами з доведеною ефективністю (імпенем/целистатін, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, цефтріоксон, метранідазол). У процесі лікування 11 хворим проведена заміна антибактеріальних препаратів відповідно результатам бактеріологічних дослідження. Для бактеріологічного дослідження забирали випіт із вільної черевної порожнини, рідинних скупчень сальникової сумки, некротичних панкреатичних та парапанкреатичних тканин, вмісту кіст і абсцесів, крові, сечі. Екологічний стан мікробіоценозу ПЗ оцінювали за індексом сталості (С%), показником частоти зустрічальності (P_1) та значущості (С), а також коефіцієнтом кількісного домінування кожного виду бактерій [4]. З метою визначення джерел та шляхів інфікування ПЗ в експерименті на білих щурах моделювали ГДП шляхом внутрішньоочеревинного уведення L-аргініну за методом [10].

Обговорення результатів дослідження

Позитивний бактеріальний ріст із деструктивних тканин ПЗ і вмісту сальникової сумки отримано в 6 із 17 (35,2%) хворих, які оперовані до 7-ї доби від початку захворювання. Виділено та ідентифіковано 19 штамів різних видів бактерій, що належать до 7 таксономічних груп. У посівах, які взяті при першій санаційній операції у хворих, де виключена можливість інфікування із зовнішнього середовища, висівалися типові представники кишкової мікрофлори. Як видно із даних, представлених у табл. 1, за видовим складом, коефіцієнтом постійності (Рі) та індексом сталості (С%) переважали умовно патогенні грамнегативні аеробні палички сімейства ентеробактерій (*E. coli*, 83,3%; *K. pneumoniae*, 33,3%; *P. vulgaris*, 16,6%;).

З меншою частотою виділялися сапрофітні стафілококи (епідермальний стафілокок, 33%), псевдомонади і фекальні ентерококи (16,6%). Популяційний рівень (ПР) був вище критичного (>5,0 IgKYU/г) тільки в *E. coli*, високий, але нижче критичного, у *B. fragilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*. Виділені бактерії чутливі до більшості препаратів початкової (стартової) антибактеріальної терапії. Подібні зміни мікрофлори спостерігалися в експериментальних тварин з L-аргінін індуктованим ГП (табл. 2). Через 6 год після індукції ГП (за морфологічними змінами в ПЗ відповідає терміну 24-48 год розвитку ГП у людини [11]) *E. coli* із просвіту кишки проникала в портальну кров (ПК) і мезентеріальні лімфовузли (МЛВ), а через 12 год бактерії виділялися із тканин ПЗ у 58% тварин. *E. coli* першими колонізували тканини ПЗ, висівалися з найбільшою частотою, а їх концентрація через дві доби досягла критичного рівня контамінації – $5,34 \pm 0,30$ IgKYU/г. Після 2-ї доби спектр мікрофлори розширюється, збільшується їх ПР. Ешерихії набували патогенних властивостей (*E. coli* Hly+). У тканину ПЗ проникали *K. pneumoniae*, а з 3-ї доби – *B. fragilis*, частота зустрічання якої становила на 3-ю і 4-у доби, відповідно, 28,6% і 42,9%, а ПР – $5,92 \pm 0,34$ IgKYU/г. У вказані терміни із МЛВ і ПК висівалися *K. pneumoniae*, *B. fragilis*, *P. mirabilis*, *E. fecalis*, ПР яких наближався до критичного. *E. coli* та *S. epidermidis* протягом другої і третьої доби в незначній кількості мігрують у периферичну кров і очеревинну порожнину. Спектр виділених бактерій у хворих і тварин з експериментальним ГП, їх морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були практично ідентичні індигенній мікрофлорі товстої і дистального відділу тонкої кишки.

Частота інфікування некротичних тканин ПЗ і ППК підвищувалася у хворих до 45,8% після другого тижня захворювання: мікрофлора виділена та ідентифікована в 11 із 24 оперованих. У пізні терміни захворювання змінюється ви-

Таблиця 1

Видовий і кількісний склад мікрофлори підшлункової залози хворих на деструктивний панкреатит у ранні терміни захворювання

Мікроорганізми	Кількість хворих	Кількість штамів	Коефіцієнт постійності (С%)	Індекс сталості (Рі)	Популяційний рівень Ig KYU/г, (M±m)
1. Аеробні бактерії					
<i>E. coli</i>	6	5	83,3	0,31	$5,8 \pm 0,32$
<i>K. pneumoniae</i>	6	2	33,3	0,15	$4,2 \pm 0,42$
<i>P. vulgaris</i>	6	1	16,6	0,075	$4,8 \pm 0,21$
<i>P. aeruginosa</i>	6	1	16,6	0,075	$3,7 \pm 0,13$
<i>S. epidermidis</i>	6	2	33,3	0,15	$4,5 \pm 0,27$
<i>E. fecalis</i>	6	1	16,6	0,05	$3,5 \pm 0,32$
2. Анаеробні бактерії					
<i>B. fragilis</i>	6	1	16,6	0,05	$4,3 \pm 0,32$

Таблиця 2

Видовий і кількісний склад мікрофлори внутрішніх органів білих щурів при експериментальному гострому панкреатиті, Іg КУО/г (M+m)

Виділені мікроорганізми		Тривалість захворювання, год					
		6	12	24	48	72	96
Підшлункова залоза	<i>E.coli</i>	0	2,2±0,06	3,1±0,13	5,3±0,30	5,0±0,03	
	<i>E.coli</i> HLY+					4,6±0,03	2,9±0,11
	<i>S.epidermidis</i>		2,2	3,7±0,15	4,5±0,17		
	<i>S. aureus</i>						4,4±0,14
	<i>K.pneumonia</i>			3,4	6,3±0,14	3,2±0,06	7,5±0,14
	<i>E. tarda</i>			3,6	7,8±0,25	4,8±0,16	5,9±0,26
	<i>P. mirabilis</i>			3,1	5,9±0,18	5,0±0,11	5,5±0,30
	<i>B.fragilis</i>					5,8±0,11	5,9±0,17
	<i>E.fecalis</i>			2,8	3,4±0,21	4,8±0,34	3,8±0,44
Портальна кров	<i>E.coli</i>	2,02	3,0±0,07	5,8±0,24	4,7±0,13		
	<i>E.coli</i> HLY+				5,0	3,4±0,30	2,0
	<i>S.epidermidis</i>		3,9±0,09	6,1±0,15			
	<i>S.aureus</i>				4,4±0,18	2,5	
	<i>E. tarda</i>			3,8	3,2		
	<i>K.pneumonia</i>			5,2	3,4	2,3	
	<i>B.fragilis</i>			4,7			
	<i>P. mirabilis</i>				3,2	3,0	
	<i>E.fecalis</i>			4,7±0,26	3,0±0,19		
Мезентеріальні лімфатичні вузли	<i>E.coli</i>	2,0	4,6±0,14	4,8±0,35	5,0		
	<i>E.coli</i> HLY+				6,0±0,15	4,8±0,09	3,8±0,12
	<i>S.epidermidis</i>		3,3±0,15	3,9±0,21	4,9		
	<i>S.aureus</i>				5,8	4,1	3,2±0,17
	<i>E.Tarda</i>			3,3	3,4	2,8	2,9
	<i>K.pneumonia</i>		3,4	4,3±0,35	4,7±0,08	3,3	2,9
	<i>B.fragilis</i>					4,8	2,7
	<i>P. mirabilis</i>			3,2	5,3	3,3±0,09	2,8
	<i>E.fecalis</i>			3,1	3,2		
Очеревина порожнина	<i>E.coli</i>			3,4±0,30	2,9±0,11	2,7±0,12	
	<i>S.epidermidis</i>			3,0	2,3		
	<i>K.pneumonia</i>		2,7	3,0±0,30	3,0	2,5	
Системна кров	<i>E.coli</i>			2,3±0,65	2,0		
	<i>E.coli</i> Hly+				2,2		
	<i>S.epidermidis</i>			2,0			
	<i>S.aureus</i>				2,0		

вий і кількісний склад грамнегативної аеробної і анаеробної мікрофлори (табл.3): частіше виділялася *B.fragilis* (63%), *P.aeruginosa* (54%), *K.pneumoniae* (54%), *E.targa* (54%) у 6 хворих в аеробно-анаеробних асоціаціях. Як свідчать дані, викладені в табл.1 і 3, після 2-го тижня захворювання поступово зменшується частота висівання *E.coli* із 83% до 45%, що пов'язано з елімінацією грамнегативних збудників, які мають оптимальну чутливість до антибіотиків стартової емпіричної терапії [2]. Поряд із цим концентрація *E.coli*

в патологічному матеріалі залишалася досить високою і становила $9,12 \pm 0,42$ ІgКУО/г. Провідна етіопатогенетична роль ешерихій у розвитку запального процесу в ПЗ підтверджена також клінічними і експериментальними дослідженнями [4,7] і, на думку [8], зумовлена високою концентрацією ешерихій у різних біотопах організму, особливо в товстій кишці (10^6 – 10^8 ІgКУО/г), широким набором чинників патогенності і високою резистентністю до антибіотиків. Із збільшенням тривалості захворювання розширяється ви-

Видовий і кількісний склад мікрофлори підшлункової залози хворих на деструктивний панкреатит у пізні терміни захворювання

Мікроорганізми	Кількість хворих	Кількість штамів	Коефіцієнт постійності (С%)	Індекс сталості (Pi)	Популяційний рівень Ig КУО/г, (M±m)
1. Аеробні бактерії					
<i>E. coli</i>	11	5	45,45	0,125	9,1±0,32
<i>K. pneumoniae</i>	11	4	36,36	0,110	8,2±0,42
<i>P. vulgaris</i>	11	3	27,27	0,075	8,8±0,21
<i>P. aeruginosa</i>	11	3	27,27	0,075	7,4±0,13
<i>E. tarda</i>	11	6	54,54	0,15	6,2±0,62
<i>Acinobacter spp</i>	11	1	9,09	0,025	7,7
<i>S. ventriculi</i>	11	1	9,09	0,025	6,5
<i>C. frondi</i>	11	1	9,09	0,025	4,1
<i>S. epidermidis</i>	11	2	33,3	0,05	6,5±0,27
<i>S. aureus</i>	11	5	45,45	0,125	7,8±0,55
<i>E. faecalis</i>	11	3	27,27	0,075	7,8±0,41
<i>C. albicans</i>	11	2	18,18	0,05	5,7
2. Анаеробні бактерії					
<i>B. fragilis</i>	11	4	36,36	0,10	8,7±0,33
<i>P. niger</i>	11	2	18,18	0,05	2,5
<i>V. parvula</i>	11	1	9,09	0,025	1,3

довий спектр мікрофлори, змінюються джерела і шляхи інфікування ПЗ і біологічних середовищ. У патологічному матеріалі, за виключенням сечі, відносно домінували грам-позитивні патогенні та умовно-патогенні стафілококи (*S. aureus* – 45%; *S. epidermidis* – 36%) та ентерококи (*E. targa* – 54%; *E. faecalis* – 27%) за рахунок бактеріальної контамінації при проведенні інвазивних методів діагностики і лікування, у першу чергу тривалої катетеризації судин, сечового міхура, штучної вентиляції легень (ШВЛ) і повторних операцій. При проведенні тривалої інфузійної терапії 41 хворому з ГП мікробна колонізація венозних катетерів виявлена в 3 (7,3%), інфекція сечовивідних шляхів – у 4 (9,7%), інфекція дихальних шляхів і ШВЛ – асоційована пневмонія – у 2 (4,8%) хворих. За даними рандомізованого багаточентрового дослідження EPIC (European Prevalence of Infection, 1995) у 45% хворих у відділеннях інтенсивної терапії були явища сепсису, у 85% хворих мала місце колонізація патогенними мікробами [3]. Тривала АБТ з переважним впливом на грам-негативні бактерії сприяла селективній контамінації деструктивних тканин ПЗ резистентними штамми ентеробактерій, ентерококів і стафілококів. Із деструктивних тканин ПЗ, вмісту ЧС, венозних катетерів і дихальних шляхів у 3 хворих виділений метицилін-резистентний золотистий стафілокок (*MRSA*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) стійкий до цефалоспоринов, карбапенемів, аміноглікозидів і чутливий тільки до глікопептидів (таргациду, ванкоміцину). Значна частина (до 30%) висіяних грам-негативних ентерококів (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) набува-

ли стійкості до цефалоспоринов I–IV покоління, на думку [3] за рахунок синтезу I-лактамаз розширеного спектру дії, ESIL (extended beta-lactamases), і зберігали чутливість до карбапенемів і фторхінолонів. Виділені штами *P. aeruginosa* в 50% випадків були стійкі до більшості антибіотиків, за виключенням аміноглікозидів 3-го покоління (амікацину) і меропенему. Поряд з типовими представниками кишкової мікрофлори і шкірних сапрофітів висівалися гриби роду *Candida*, а також опортуністичні бактерії із порівняно невисокими патогенними властивостями (ацинобактерії, цитробактерії, сарцини).

Висновок

У 35% хворих з деструктивним панкреатитом упродовж першого тижня захворювання інфікування зон некрозу підшлункової залози спричинене умовнопатогенними грам-негативними аеробними паличками сімейства ентеробактерій інтестинального походження, провідним збудником запалення є *E. coli* у 43% хворих – в асоціації з *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*.

Частота інфікування підвищується до 45% у більш пізні терміни хвороби за рахунок збільшення вмісту ентеробактерій та контамінації резистентною до антибіотиків грам-позитивною мікрофлорою, бактероїдами, грибами роду *C. albicans* при проведенні інвазивних методів діагностики, лікування та програмованих операцій.

Перспективи подальших досліджень

Буде вивчена мікроекологія відділення інтенсивної терапії і бактеріальна резистентність.

Література. 1. *Нерешенные вопросы* в лечении больных острым деструктивным панкреатитом/ Добровольский С.Р., Богопольский П.М., Иванов В.Г., Сушко А.Н. // *Анналы хирургии.* - 2004. - №1. - С.15-19. 2. *Криворучко І.А.* Плутичне харчування і антибактеріальна терапія у комплексному лікуванні хворих на інфікований панкреатит/ Криворучко І.А., Бойко В.В., Шевченко В.С. // *Харківська хірургічна школа.* - 2004. - №3(12). - С.5-7. 3. *Підгірний Я.М.* Антибіотична профілактика нозокоміальної інфекції у критичних хворих/ Підгірний Я.М. // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* - 2008. - 2д. - С.234-237. 4. *Сидорчук Р.І.* Мікрофлора підшлункової залози, вмісту черевної порожнини (чепшевої сумки) та периферичної крові хворих на деструктивний панкреатит: формування абдомінального сепсису/ Сидорчук Р.І. // *Харківська хірургічна школа.* - 2004. - №3(12). - С.9-12. 5. *Профилактика и лечение* гнойно-септических осложнений в хирургическом лечении панкреонекроза/ Фомин П.Д., Шепетько Е.Н., Переш Е.Е. и др. // *Клінічна хірургія.* - 2003. - №4-5. - С.5-9. 6. *Шалимов А.А.* Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита/ Шалимов А.А., Нечитайло М.Е., Литвиненко А.Н. // *Клінічна хірургія,* 2006. - №6. - С.12-20. 7. *Шлапак И.П.* Острый панкреатит: профилактика и лечение панкреатической инфекции/ Шлапак И.П., Мищенко Д.Я., Васильев Г.А. // *Клиническая антибиотикотерапия.* - 2004. - №4(30). - С.10-14. 8. *Янковский Д.С.* Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления/ Янковский Д.Г. - К: Эксперт ЛТД. - 2005. - 362 с. 9. *Antibiotic Prophylaxis in Severe Pancreatitis/* Beger H.Y., Rau B., Iseuman R. et al. // *Pancreatology.* - 2005. - V.5. - P.10-19. 10. *L-arginino-induced experimental pancreatitis/* Hegyi R., Rakonszay Z., Savi R., Gug C. et al. // *World J. Gastroenterology.* - 2004. - №10. - V.14. - P. 2003-2009. 11. *Experimental model of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy?/* Foitzik T., Hotz H.G., Eibe G., Buhr H.J. // *Int.J.Colorectal Dis.* - 2000. - №15. - P.127-135.

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ФЛОРА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В. И. Ротар, И. Й. Сидорчук, Д. В. Ротар, В. Н. Коновчук, В. В. Халатурник, С. Е. Дейнека, А. В. Ротар

Резюме. Инфицирование очагов деструкции поджелудочной железы в 35% больных острым деструктивным панкреатитом в начале болезни обусловлено грамотрицательными энтеробактериями. Частота инфицирования повышается до 45% в более поздние сроки болезни за счет увеличения количества энтеробактерий и контаминации резистентной к антибиотикам грамположительной микрофлорой, бактероидами и грибами рода *Candida*.

Ключевые слова: острый панкреатит, инфицирование, микрофлора.

MICROFLORA OF PANCREAS DURING ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

V. I. Rotar, I. I. Sidorchuk, D. V. Rotar, V. N. Konovchuk, V. V. Halaturnik, S. E. Deyneca, O. V. Rotar

Abstract. The infection of focal destruction of pancreas at 35% patients with acute destructive pancreatitis is caused by conditionally pathogenic Gram-negative enterobacteria during first week. Frequency of infection rises to 45% at later terms of disease due to increase of amount of enterobacteria and contamination by antibiotic resistant Gram-positive microflora, bacteroides, yeast-like fungi of *Candida* genus.

Key words: Acute pancreatitis, infection, microflora.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol.7, №4. - P.37-41.
Надійшла до редакції 28.10.2008

Рецензент – проф. А. Г. Іфтодій