

УДК 616.37-002-06:616-002.3

Инфекционные осложнения панкреатита

Э.П. Деллинджер

Отделение общей хирургии Вашингтонского университета, Сиэтл, США

Панкреатитассоциированные инфекции (ПАИ) представляют собой тяжелое осложнение острого панкреатита и развиваются приблизительно у 5–7% пациентов, а при тяжелом деструктивном панкреатите и распространенном панкреонекрозе – у 40–70%. На долю ПАИ приходится 70–80% от общего числа летальных исходов у больных острым панкреатитом. Основными формами инфекционных осложнений при остром панкреатите являются инфицированные панкреонекроз и ложные кисты поджелудочной железы, абсцесс поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки. ПАИ, как правило, имеют полимикробную этиологию и вызываются ассоциациями аэробов и анаэробов. Наиболее распространенными возбудителями являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, энтерококки и бактероиды. В последнее время повышается роль стафилококков и *Candida* spp.

Результаты клинических исследований демонстрируют высокую эффективность раннего профилактического назначения антимикробных препаратов у пациентов с тяжелым панкреатитом. Выбор антибактериальной терапии должен основываться на данных о наиболее распространенных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам и с учетом степени проникновения препаратов в ткань поджелудочной железы. Антибактериальная терапия в большинстве случаев сочетается с хирургическим лечением. В качестве препаратов выбора следует использовать карбапенемы, комбинации цефалоспоринов III–IV поколений или ципрофлоксацина с метронидазолом или клиндамицином, а также ингибиторозащищенные β -лактамы.

Ключевые слова: панкреатит, панкреатит-ассоциированные инфекции, панкреонекроз, антибактериальная терапия.

Pancreatitis and Associated Infections

E.P. Dellinger

Department of Surgery, Division of Surgery, University of Washington, Seattle, USA

Pancreatitis-associated infections (PAI) are among of the most serious complications of acute pancreatitis. Only about 5–7% of all patients with

diagnosis of acute pancreatitis develop infection, but in patients with severe necrotizing pancreatitis and extended pancreatic necrosis their rates may be as high as 40–70%. Infectious complications of the pancreatitis are responsible for 70–80% of deaths in patients with acute pancreatitis. The main types of PAI are infected pancreatic necrosis, pancreatic and peripancreatic abscesses and infected pseudocysts. Etiology of PAI is often polymicrobial and involves both aerobic and anaerobic bacteria.

Clinical trials show benefits from the early prophylactic administration of antibiotic to patients with

Контактный адрес:
Evan Patchen Dellinger
Department of Surgery, University of Washington.
Box 356410, Room BB 428
1959 N.E. Pacific Street
Seattle, Washington 981-95-64-10, USA
Тел.: 206-543-36-82
Факс: 206-543-81-36
Эл. почта: patch@washington.edu

severe pancreatitis. Choice of antimicrobial agents should be based primarily on susceptibility patterns of the organisms most commonly recovered from patients with PAI. Penetration of antibiotics into pancreatic and peripancreatic tissue should be another determinant factor. In most cases antibacterial therapy combines with surgical treatment.

Острый панкреатит (ОП) с точки зрения диагностики и лечения представляет собой серьезную клиническую проблему. Его патогенез не связан с действием инфекционного фактора и заключается в активации панкреатических ферментов как внутри, так и за пределами поджелудочной железы. В последующем это приводит к развитию вторичного воспаления и повреждению ее тканей. Точные патофизиологические механизмы избыточной активации панкреатических ферментов остаются неизвестными, однако четко установлены состояния, которые к ней приводят.

Наиболее распространенными причинами ОП являются желчнокаменная болезнь с локализацией камней в общем желчном протоке и алкоголизм. К другим этиологическим факторам относятся тяжелые формы гипертриглицеридемии, метаболические расстройства, воздействие токсинов, некоторых лекарственных препаратов, а также травма [1]. В 10% случаев ОП расценивается как идиопатический [2]. Точность данных о частоте встречаемости этой болезни зависит от методов, используемых для установления диагноза.

В целом приблизительно у 5–7% пациентов с ОП развиваются инфекционные осложнения [3, 4]. Риск развития инфекции значительно возрастает с увеличением тяжести клинического течения болезни. В случаях тяжелого течения панкреатита частота инфекционных осложнений варьирует от 15 до 40%, а у пациентов с распространенным панкреонекрозом, подтвержденным результатами *компьютерной томографии* (КТ) с контрастным усилением, может достигать 70% [5–7].

Частота летальных исходов, связанных с развитием *панкреатитассоциированных инфекций* (ПАИ), составляет, по данным ряда исследователей, 15–30% [5, 6, 8, 9]. Развитие вторичной инфекции поджелудочной железы и окружающей ее брюшинной клетчатки представляет собой наиболее тяжелое осложнение ОП, требующее хирургического вмешательства, часто повторного, и приводящее к увеличению длительности госпитального лечения, составляющего в среднем 60 дней [5]. Более того, инфекционные осложнения являются основной причи-

ной смерти пациентов с ОП; на их долю приходится 70–80% летальных исходов [2, 10, 11].

Key words: pancreatitis, pancreatitis-associated infections, infected pancreatic necrosis, antimicrobial therapy.

ной смерти пациентов с ОП; на их долю приходится 70–80% летальных исходов [2, 10, 11].

Ведение пациентов с ОП в первую очередь должно быть направлено на подтверждение диагноза и осуществление поддерживающей терапии. В пользу диагноза панкреатита свидетельствует сочетание клинической картины болей в животе и болезненности при пальпации живота с повышением активности амилазы и липазы в сыворотке крови. В легких случаях на КТ отсутствуют изменения в поджелудочной железе. В то же время у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ОП выявляются различной степени выраженности увеличение и отек поджелудочной железы и окружающих ее тканей, а также скопление жидкости в брюшинном пространстве.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз между панкреатитом и перфорацией полого органа, которая сопровождается попаданием в брюшную полость богатого амилазой секрета, что, в свою очередь, повышает активность амилазы в сыворотке крови. Важность этого объясняется тем, что перфорация кишки требует проведения экстренной операции, в то время как при ОП раннее хирургическое вмешательство не улучшает исходов заболевания. Более того, в большинстве случаев пациенты с ОП вообще не нуждаются в оперативном лечении.

Первичные диагностические мероприятия должны быть направлены на установление этиологии панкреатита. В ситуациях, когда этиологическим фактором является желчнокаменная болезнь, после стабилизации состояния пациента необходимо провести холецистэктомию, которая в большинстве случаев может быть выполнена в период госпитального лечения ОП.

Трудности, связанные с установлением диагноза ОП, объясняются тем, что начальные клинические проявления болезни сходны с симптомами острой инфекции. ОП сопровождается развитием воспалительного процесса в брюшинном пространстве, что проявляется лейкоцитозом, лихорадкой и тахикардией даже при отсутствии бактериальной инфекции.

Частота ПАИ возрастает с увеличением тяжести течения болезни. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ОП инфекционные осложнения развиваются менее чем в 2% случаев [12, 13], в связи с чем они скорее всего не нуждаются в антимикробной терапии.

Легкие формы панкреатита проявляются болями в животе и повышением активности амилазы в сыворотке крови. Признаки нарушения жизненно важных функций выражены незначительно либо отсутствуют. В тяжелых случаях деструктивного панкреатита, сопровождающегося распространенным некрозом поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки, нарушается функция сердечно-сосудистой системы (тахикардия, артериальная гипотензия, олигурия) и развивается дыхательная недостаточность, а при быстром прогрессировании процесса – почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, которые могут приводить к летальному исходу.

Несмотря на то, что в таких случаях клиническая картина болезни напоминает сепсис и характеризуется системным выбросом цитокинов, присоединение бактериальной инфекции в течение первой недели наблюдается редко. В среднем время от начала заболевания до развития инфицированного панкреонекроза составляет 2 нед, а при развитии абсцесса поджелудочной железы – 5 нед [14–16]. В то же время, по некоторым сообщениям, инфицированный некроз поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки может быть диагностирован уже на 3–4-е сутки [17]. Установлено, что ПАИ, развивающиеся в поздние сроки (≥ 3 нед), характеризуются более низкой частотой летальных исходов, чем инфекции, присоединяющиеся в первые 3 нед от начала ОП [18].

Формы панкреатитассоциированных инфекций

Некоторые исследователи считают, что, говоря о ПАИ, необходимо выделять формы инфекции, развивающиеся на фоне ОП, и инфекции, специфичные для данной болезни [19]. Однако большинство ученых не уделяет внимания этому вопросу, объединяя в одну группу все инфекционные осложнения, развивающиеся при ОП.

Инфицированный панкреонекроз является наиболее ранней по срокам возникновения формой ПАИ. Он характеризуется размножением и проникновением микроорганизмов в некротизированные участки тканей, окружающих поджелудочную железу, которые часто обнаруживаются в забрюшинном пространстве при наиболее тяжелом течении ОП.

Инфицированный панкреонекроз – наиболее тяжелая форма ПАИ, трудно поддается лечению и в 5–50% случаев заканчивается летальным исходом. Он имеет тенденцию к непредсказуемо широкому распространению в забрюшинном пространстве, обусловленному отсутствием естественных анатомических барьеров. Инфицированный панкреонекроз может развиваться в сроки от 3 дней до 8 нед после появления первых клинических симптомов ОП. Однако в большинстве случаев он диагностируется в течение первых 2 нед болезни [2, 14, 15].

Абсцесс поджелудочной железы представляет собой локализованную форму инфекции забрюшинного пространства, развивающейся в самой железе либо в окружающих ее тканях. Подобно инфицированному панкреонекрозу абсцесс формируется как следствие деструктивного панкреатита, однако в данном случае процесс ограничен капсулой, образованной грануляционной тканью и близлежащими органами.

Умение провести дифференциальный диагноз между абсцессом поджелудочной железы и инфицированным панкреонекрозом зависит главным образом от квалификации врача. Абсцесс поджелудочной железы развивается в более поздние сроки (через 4–6 нед после развития панкреатита) по сравнению с панкреонекрозом, как правило, уже после стихания острого воспалительного процесса [2, 16].

Частота летальных исходов у пациентов с панкреатогенным абсцессом приблизительно в 2 раза ниже, чем у больных с инфицированным панкреонекрозом [3, 20]. Более того, при этих формах различается спектр возбудителей инфекции.

Острые ложные кисты поджелудочной железы образуются в результате разрыва панкреатических протоков. Они представляют собой образования с хорошо выраженной фиброзной стенкой, которые заполнены секретом, богатым пищеварительными ферментами. Инфицирование ложных кист может происходить спустя несколько недель или месяцев после развития ОП, как правило, через 3–6 нед [16].

Способность существовать длительное время до того, как присоединится инфекция, связана с наличием относительно хорошо развитой стенки, ограничивающей ее содержимое от окружающих тканей и препятствующей распространению возбудителя. Обнаружение у пациента ложной кисты поджелудочной железы свидетельствует о развитии у него в острую фазу панкреатита некроза тканей. Последний, однако, не всегда диагностируется своевременно, в связи с чем ложные кисты нередко выявляются в поздние сроки.

В настоящее время целесообразность использования термина «инфицированная ложная киста» подвергается сомнению [19]. Ложная киста, содержащая гной, должна рассматриваться как абсцесс поджелудочной железы. Но если при хирургическом вмешательстве у пациента без очевидных признаков инфекции в относительно светлом содержимом ложной кисты обнаруживаются микроорганизмы, то она считается инфицированной. Однако в этом случае именно хирургическая процедура обычно рассматривается как источник контаминации. Наиболее часто используемым методом лечения пациентов с инфицированными ложными кистами поджелудочной железы является операция наложения внутреннего анастомоза между псевдокистой и тонкой кишкой.

Клиническая картина острого деструктивного панкреатита в начальный период болезни существенно не отличается при так называемом «стерильном» панкреонекрозе и инфицированном панкреонекрозе. Тем не менее в одном исследовании между этими категориями пациентов были выявлены незначительные различия клинико-лабораторных показателей, таких, как температура тела, дефицит оснований, парциальное давление кислорода и степень артериальной гипотензии (табл. 1). Однако различий в частоте развития лейкоцитоза и его уровне между обеими группами не выявлено [21].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с инфицированным и неинфицированным панкреонекрозом, %, n=161 [21]

Критерий	Панкреонекроз	
	инфицированный (49%)	неинфицированный (51%)
Температура тела > 38,5°C	58	17
Дефицит оснований > -4 ммоль/л	50	20
PaO ₂ < 60 мм рт. ст.	52	25
Общее число лейкоцитов > 10×10 ⁹ /л	83	74
Общее число лейкоцитов > 16×10 ⁹ /л	38	38
Систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст.	20	9

Таким образом, традиционно используемые маркеры инфекции являются относительно неспецифическими у пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

Важная диагностическая информация может быть получена при КТ поджелудочной железы с контрастным усилением. Это исследование позволяет выявить как в самой железе, так и в окружающей ее забрюшинной клетчатке зоны нарушенной перфузии, которые определяются как участки со сниженным заполнением контрастным веществом.

С помощью чрескожной тонкоигольной аспирационной биопсии, выполненной под контролем КТ или *ультразвукового исследования (УЗИ)*, из этих участков можно получить материал для бактериоскопического и культурального исследований.

Для пациентов с выраженными нарушениями перфузии на КТ характерна более высокая вероятность получения положительных результатов микробиологического исследования биоптата, указывающих на наличие инфицированного некроза поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки [22]. При этом риск развития инфекции прямо пропорционален объему тканей с нарушенной перфузией, то есть степени распространенности некроза [8].

Лечение инфицированного панкреонекроза требует обязательного открытого оперативного вмешательства – удаление некротизированных тканей забрюшинного пространства. Альтернативой лапаротомии и открытой некрэтомии могут служить операции с использованием эндоскопической техники.

Мнения по поводу оптимального послеоперационного ведения этих пациентов расходятся. Среди предлагаемых методов лечения указываются:

– радикальная операция с проведением в зависимости от состояния пациента дополнительных вмешательств;

– операция с последующим промыванием забрюшинного пространства с помощью катетера;

– плановые повторные операции;

– открытый метод лечения, при котором брюшная полость не ушивается, а смена повязок и некрэтомия проводятся в отделении интенсивной терапии [17, 23, 24].

Тем не менее при всех вариантах лечения частота летальных исходов остается высокой и наблюдается большое число осложнений, таких, как вторичная инфекция, образование фистул тонкой кишки,

а также вторичные кровотечения из псевдоаневризм.

Для лечения абсцесса поджелудочной железы необходимо провести его дренирование – открытым путем или с помощью чрескожной катетеризации. В то же время характер содержимого абсцесса не всегда позволяет успешно провести чрескожное дренирование с помощью катетера. Несмотря на то, что на первых этапах лечения абсцесса может быть использовано чрескожное дренирование под контролем КТ или УЗИ, следует помнить, что при таком подходе остается высокой частота неудовлетворительных результатов лечения. В связи с этим при выборе данного метода необходимо контролировать его клиническую эффективность и быть готовым к проведению открытого оперативного вмешательства с целью адекватного дренирования абсцесса [25].

Этиологическая структура и антимикробная терапия панкреатитассоциированных инфекций

Спектр возбудителей, выделяемых у пациентов с различными инфекционными осложнениями ОП, сходен и практически не зависит от формы инфекции. Он представлен преимущественно бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (такими, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, а также энтерококками (табл. 2) [7, 15, 26, 27].

ПАИ часто имеют полимикробную этиологию и вызываются ассоциациями указанных аэробов и анаэробов (*Bacteroides* spp. и клостридии).

В последнее время от пациентов с инфекционными осложнениями ОП все чаще выделяются *Candida* spp., *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки [28–30].

Таблица 2. Этиологическая структура панкреатитассоциированных инфекций, % [7, 15, 26–30]

Возбудитель	Частота выделения
<i>Escherichia coli</i>	17–35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5–24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11–16
<i>Enterococcus</i> spp.	10–15
<i>Staphylococcus aureus</i>	10–15
<i>Candida</i> spp.	5–15
Другие бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	15–30
<i>Bacteroides</i> spp. и другие анаэробы	5–14
Коагулазонегативные стафилококки	5–10
<i>Streptococcus</i> spp.	6–9

Более высокая по сравнению с другими формами интраабдоминальной инфекции частота выделения *Candida* spp. при ПАИ в определенной степени обусловлена теми пациентами, которым ранее проводились операции на органах брюшной полости. В то же время эти данные окончательно не подтверждены. Необходимо отметить, что присутствие *Candida* spp. у пациентов с инфицированным панкреонекрозом ассоциируется с более высокой частотой системных осложнений заболевания и летальных исходов [30, 31].

Остается спорным вопрос, каким образом микроорганизмы достигают места локализации инфекции при панкреатите. В качестве наиболее вероятных путей указываются транслокация их из кишечника, гематогенная диссеминация, попадание возбудителя в поджелудочную железу во время рефлюкса содержимого желчевыводящих путей или двенадцатиперстной кишки.

В то же время достоверные данные, полученные в исследованиях у людей, отсутствуют. Результаты экспериментов на животных моделях свидетельствуют в пользу всех перечисленных путей проникновения инфекции, однако наиболее достоверные доказательства получены в отношении некоторых форм транслокации возбудителя из кишечника [10, 32, 33].

Знание сроков развития вторичной инфекции и путей проникновения микроорганизмов в поджелудочную железу имеет большое значение при создании протоколов антибактериальной терапии у пациентов с тяжелым течением панкреатита. Преобладание в клинической картине на ранней стадии болезни таких симптомов, как лихорадка, лейкоцитоз и болезненность при пальпации живота, а также тенденция к развитию вторичной инфекции при осложненном панкреатите, является для многих клиницистов мотивацией для раннего назначения эмпирической антимикробной терапии этим пациентам.

Ранние клинические исследования оказались неадекватными и не выявили каких-либо преимуществ «профилактического» назначения антибиотиков у пациентов с ОП [12, 13]. Это объясняется тем, что в исследованиях включали всех больных ОП без учета степени тяжести течения заболевания. В то же время ПАИ развиваются только у 5–7% от общего числа больных ОП [3, 4]. Как правило, это пациенты с тяжелым панкреатитом, протекающим с некрозом поджелудочной железы или окружающих ее тканей забрюшинного пространства.

Таким образом, в указанных исследованиях частота инфекционных осложнений оказалась на-

столько низкой (2%), что не позволила выявить статистически достоверных различий даже в случаях использования эффективных режимов терапии. Более того, в ранних клинических исследованиях в качестве исследуемого препарата использовался ампициллин – антибиотик, который не обладает активностью в отношении большинства грамотрицательных аэробов и облигатных анаэробов, выделяемых от пациентов с ПАИ, а также, что было установлено позднее, плохо проникает в ткань поджелудочной железы после парентерального введения.

Данные этих исследований, низкая частота инфекционных осложнений при ОП, поздние сроки их манифестации, а также подтвержденная неэффективность превентивной антибактериальной терапии в случаях, когда риск развития инфекции сохраняется длительное время, – все это в последующем привело к появлению рекомендаций о нецелесообразности рутинного назначения антибиотиков с профилактической целью у всех пациентов с ОП [34].

В связи с тем, что подтвержденная инфекция у пациентов с ОП является абсолютным показанием к хирургическому вмешательству (некрэктомия или чрескожное дренирование), то наиболее разумной тактикой считается отказ от назначения антибактериальной терапии до установления диагноза ПАИ и разработки плана оперативного лечения.

Однако уже в середине 90-х годов XX века появились сообщения о результатах экспериментов на животных моделях, в которых были выявлены преимущества превентивного назначения антимикробных препаратов при тяжелом панкреатите [35–37].

Так, Т. Foitzik и соавт. провели сравнительное исследование эффективности селективной деконтаминации кишечника (пероральные антибиотики + цефотаксим внутривенно), монотерапии пероральными антибиотиками, монотерапии цефотаксимом и монотерапии имипенемом у крыс с индуцированным тяжелым панкреатитом. Концентрация бактерий в ткани поджелудочной железы, измеренная через 96 ч после индукции заболевания, снижалась у крыс, которым проводились селективная деконтаминация кишечника и монотерапия имипенемом. Назначение пероральных антибиотиков и монотерапия цефотаксимом не изменяли микробное число [35].

В то же время в другом исследовании, проведенном А. Widdison и соавт., внутримышечное введение цефотаксима предотвращало развитие инфекции у кошек с тяжелым панкреатитом, индуцированным путем инокуляции в проток поджелудочной железы культуры *E. coli* [36].

Одним из первых исследований у людей, результаты которого позволили предположить, что раннее назначение антибактериальной терапии при деструктивном панкреатите, подтвержденном результатами КТ с контрастным усилением, у части пациентов может предотвращать развитие вторичной инфекции, стало многоцентровое исследование Р. Pederzoli и соавт. [8].

В этом исследовании 74 пациента с деструктивным панкреатитом из 6 различных центров были рандомизированы в 2 группы: одна получала имипенем/циластатин (0,5 г каждые 8 ч), другая – плацебо. Длительность терапии составила 14 дней. Было выявлено, что частота инфекционных осложнений ОП возрастает с увеличением распространенности некроза поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки. При этом частота ПАИ в группе пациентов, получавших антибиотики, была значительно ниже, чем в группе плацебо (12,2% против 30,3%, $p < 0,01$). В то же время не было получено статистически значимых различий между обеими группами в уровне летальности (7% против 12%), количестве пациентов, требовавших оперативного лечения, а также в частоте развития таких осложнений, как полиорганная недостаточность [8].

Необходимо отметить, что в данном исследовании не указывается доля включенных пациентов с тяжелым течением панкреатита от общего числа больных, подвергшихся скринингу. В других исследованиях эта категория пациентов в зависимости от используемых критериев диагноза «тяжелый панкреатит» составила 5–28% от общего числа больных, госпитализированных в стационар по поводу ОП [2, 3, 22].

Е. J. Luiten и соавт. провели проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности селективной деконтаминации кишечника (колистин сульфат + амфотерицин В + норфлоксацин) в сочетании с традиционной терапией (цефотаксим внутривенно) и монотерапии цефотаксимом у 102 пациентов с доказанным тяжелым течением панкреатита [38]. Статистически значимых различий летальности в исследуемой группе и контрольной, получавшей только стандартную терапию, выявлено не было. Однако в группе пациентов, которым проводились селективная деконтаминация кишечника в сочетании с антибактериальной терапией, отмечалась достоверно более низкая частота поздних летальных исходов (после 2 нед), а также снижение частоты ПАИ и количества хирургических вмешательств [38].

В последние годы проведено несколько рандомизированных клинических исследований, которые, несмотря на некоторые недостатки, подтверж-

дают ряд преимуществ (снижение частоты инфекционных осложнений, летальных исходов, числа проводимых операций) раннего профилактического назначения антимикробных препаратов пациентам с тяжелым деструктивным панкреатитом [4, 11, 39–41]. В то же время, несмотря на убедительные результаты, для создания адекватных практических рекомендаций необходимо проведение дополнительных проспективных рандомизированных исследований.

Выбор антимикробных препаратов для лечения или профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым течением панкреатита в первую очередь должен основываться на результатах определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, наиболее часто выделяемых при ПАИ. Другим определяющим фактором является степень проникновения препарата в секрет или ткань поджелудочной железы.

Согласно результатам экспериментов на животных [42, 43] и клинических исследований у людей, многие антибиотики хорошо проникают в ткань поджелудочной железы. Однако J. Trudel и соавт. в экспериментах на собаках показали, что такие препараты, как ампициллин, цефазолин и гентамицин, создают терапевтические концентрации в крови, но не обеспечивают таковых в поджелудочной железе ни в норме, ни при воспалении. В противоположность им клиндамицин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин и метронидазол достигают адекватных концентраций в ткани поджелудочной железы в обоих случаях [42, 43].

В последние годы проведен ряд исследований у людей, позволяющих выяснить степень проникновения различных антибиотиков в ткань поджелудочной железы [44–48]. Так, M. Buchler и соавт. установили, что создающиеся при введении нетилмицина и тобрамицина тканевые концентрации не достигают *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) для большинства микроорганизмов, являющихся возбудителями ПАИ. Такие препараты, как пиперациллин, цефтизоксим и цефотаксим, создают адекватные концентрации в поджелудочной железе в отношении многих, но не всех наиболее вероятных патогенов. Только при использовании имипенема, ципрофлоксацина и офлоксацина создаются тканевые концентрации, которые превышают значения МПК для большинства возбудителей ПАИ [44].

По результатам исследования C. Bassi и соавт., изучивших 12 пациентов с деструктивным панкреатитом, наименьшей степенью проникновения в поджелудочную железу обладают аминогликозиды – гентамицин и амикацин (13% от сывороточной концентрации). Наиболее высокой тканевой кон-

центрации достигают пefлоксацин (89%) и метронидазол (99%) [45].

К другим антибиотикам, для которых в исследованиях у людей доказана высокая степень проникновения в ткань как интактной, так и воспаленной поджелудочной железы, относятся цефепим и цефтриаксон [46–48].

Тем не менее клиническая значимость указанных фармакокинетических параметров остается неизвестной. В настоящее время отсутствуют данные, которые бы продемонстрировали корреляцию между достигаемыми в ткани поджелудочной железы концентрациями различных антибиотиков и их клинической эффективностью у пациентов с ОП и/или некрозом тканей.

Таким образом, учитывая нарушение перфузии тканей в очаге инфекции, неизвестную степень проникновения многих антибиотиков в очаг воспаления, а также то, что все ПАИ являются абсолютным показанием к оперативному вмешательству (некрэктомия и/или дренирование), фактором, определяющим выбор антимикробных препаратов, должны служить данные об антибиотикорезистентности возбудителей.

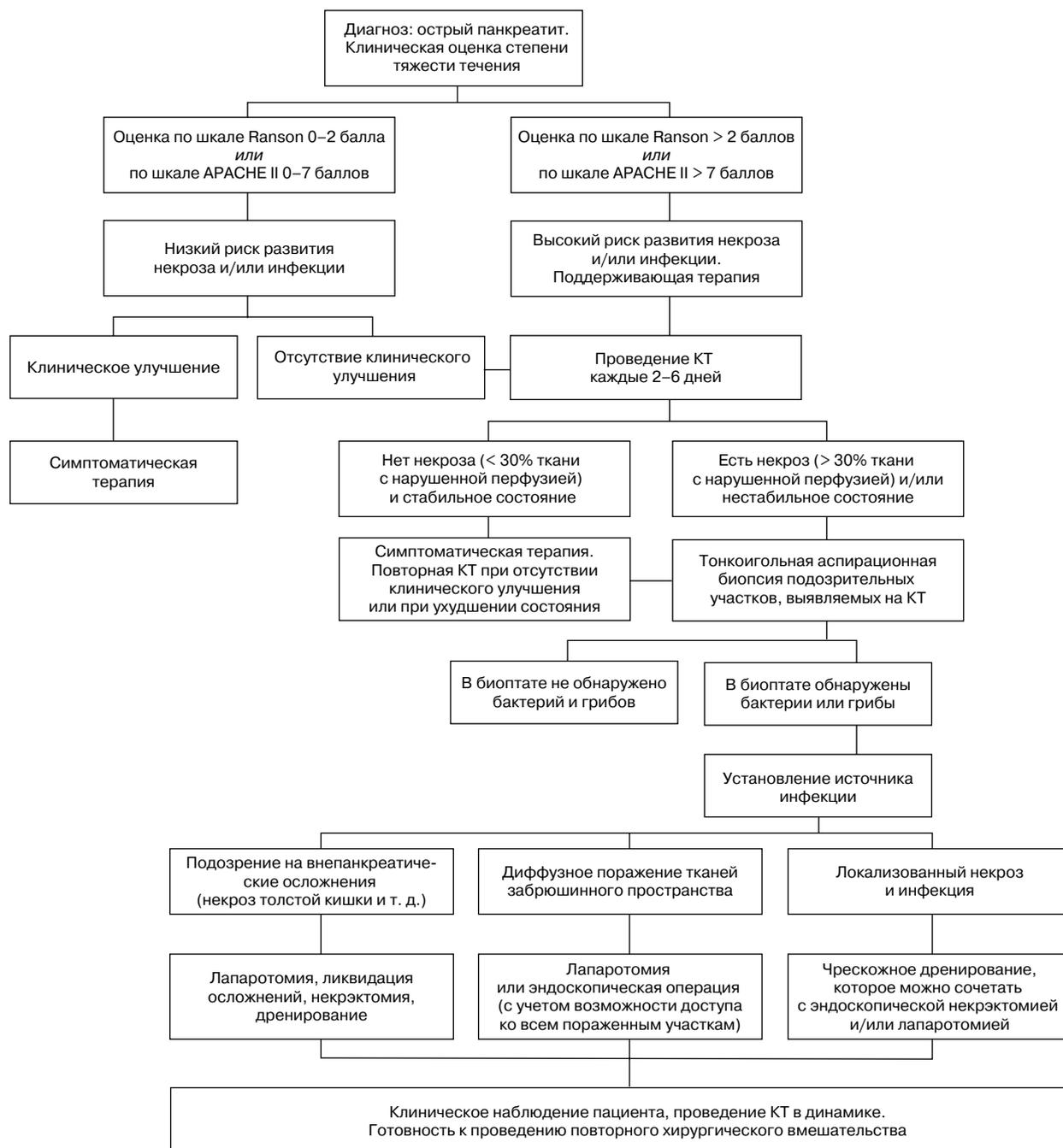
В качестве препаратов выбора у пациентов с инфекционными осложнениями ОП следует использовать карбапенемы, комбинации цефалоспоринов III–IV поколений или ципрофлоксацина с метронидазолом или клиндамицином, а также ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины, такие, как тикарциллин/клавуланат.

Тактика ведения пациентов с острым деструктивным панкреатитом

Нами разработан алгоритм ведения пациентов с тяжелым течением панкреатита, представленный на рисунке.

При поступлении в стационар у всех пациентов определяется степень тяжести течения болезни. Для этого используются критерии Ranson – при поступлении и в первые 48 ч после госпитализации (табл. 3) или шкала APACHE II [50].

За пациентами с легкой степенью тяжести течения болезни (0–2 балла по шкале Ranson или 0–7 баллов по шкале APACHE II) устанавливается динамическое наблюдение. По мере улучшения состояния эти больные выписываются из стационара. Пациенты, у которых в течение 7 дней не наблюдается клинического улучшения или состояние ухудшается, обследуются как при тяжелой форме болезни. Пациентам с тяжелым течением панкреатита проводят КТ с контрастным усилением, консультация гастроэнтеролога и абдоминального хирурга. Пациенты с умеренно выраженными изменениями



Алгоритм ведения пациентов с острым деструктивным панкреатитом

на КТ находятся под наблюдением и получают консервативную терапию.

Пациентам с выраженными изменениями на КТ и подозрением на сепсис под контролем КТ проводится тонкоигольная аспирационная биопсия поджелудочной железы и окружающих ее тканей.

Больные с отрицательными результатами микробиологического исследования биоптата остаются

под наблюдением. При положительных результатах бактериоскопического или культурального исследования на следующем этапе проводят хирургическое лечение – удаление некротизированных тканей. При очевидной клинической картине сепсиса после выполнения первичных реанимационных мероприятий и стабилизации клинического состояния проводится оперативное вмешательство.

Таблица 3. Критерии Ranson для оценки степени тяжести панкреатита [49]

Критерий	Панкреатит, не связанный с желчнокаменной болезнью	Панкреатит, связанный с желчнокаменной болезнью
При поступлении:		
возраст	> 55 лет	> 70 лет
общее число лейкоцитов	> 16×10^9 /л	> 18×10^9 /л
глюкоза крови	> 11,1 ммоль/л	> 12,2 ммоль/л
лактатдегидрогеназа	> 350 МЕ/л	> 400 МЕ/л
АсАТ	> 250 МЕ/л	> 250 МЕ/л
В течение первых 48 ч после госпитализации:		
снижение гематокритного числа	Более чем на 10%	Более чем на 10%
повышение уровня мочевины крови	Более чем на 1,79 ммоль/л	Более чем на 0,71 ммоль/л
содержание кальция сыворотки крови	< 2 ммоль/л	< 2 ммоль/л
РаО ₂	< 60 мм рт. ст.	–
дефицит оснований	> 4 ммоль	> 5 ммоль/л
дефицит жидкости	> 6 л	> 4 л

Примечание. Наличие 3 и более критериев свидетельствует о тяжелой степени панкреатита.

Удаление некротизированных тканей брюшинного пространства выполняется во всех случаях подтвержденной инфекции независимо от вида выделенного возбудителя. Нежизнеспособные ткани широко иссекаются, устанавливаются мягкие дренажи и катетеры для промывания брюшинного пространства в послеоперационный период. Интраоперационный контроль за радикальностью процедуры осуществляется с помощью КТ.

Необходимость повторной операции определяется адекватностью первичного хирургического вмешательства, состоянием пациента и результатами КТ в динамике.

При первичном обследовании, динамическом наблюдении и проведении консервативной терапии антибиотики, как правило, не назначаются. Антибактериальная терапия показана только в случаях лабораторно подтвержденной инфекции или при

необходимости оперативного вмешательства по поводу предполагаемого или подтвержденного инфицированного некроза или абсцесса поджелудочной железы или тканей брюшинного пространства.

Эмпирический выбор antimicrobных препаратов проводится с учетом этиологической структуры ПАИ (табл. 2) и локальных данных об антибиотикорезистентности наиболее вероятных патогенов.

В дальнейшем антибактериальная терапия корректируется на основании результатов культурального исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Обнаружение патогенных грибов у пациентов с инфекционными осложнениями деструктивного панкреатита является показанием к назначению специфической противогрибковой терапии, для которой рекомендуется использовать такие препараты, как флуконазол или амфотерицин В.

Литература

1. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:343-56.
2. Steinberg W., Tenner S. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-210.
3. Fedorak I.J., Ko T.C., Djuricin G., et al. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? *Surgery* 1992;112:824-30.
4. Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P., et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis [see comments]. *Lancet* 1995;346:663-7.
5. Beger H., Bittner R., Block S. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
6. Isenmann R., Beger H.G. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:291-301.
7. Uhl W., Isenmann R., Buchler M.W. Infectious complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing. *New Horiz* 1998;6(Suppl 2):S72-9.
8. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., et al. A randomized

- multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
9. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
 10. Cicalese L., Sahai A., Sileri P., Rastellini C., et al. Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 2001;46:1127-32.
 11. Delcenserie R., Yzet T., Ducroix J.P. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13(2):198-201.
 12. Finch W.T., Sawyers J.L., Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-71.
 13. Howes R., Zuidema G.D., Cameron J.L. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975;18:197-200.
 14. Qamruddin A.O., Chadwick P.R. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis. *J Hosp Infect* 2000;44:245-53.
 15. Laws H.L., Kent R.B. 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
 16. Tsiotos G.G., Sarr M.G. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(2):139-44.
 17. Madry S., Fromm D. Infected retroperitoneal fat necrosis associated with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;178:277-82.
 18. Lumsden A., Bradley E.L. 3rd. Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:459-67.
 19. Bradley E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11–13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
 20. Isenmann R., Rau B., Beger H.G. [Infected necroses and pancreatic abscess: surgical therapy]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2001;118:282-4.
 21. Block S., Buchler M., Bittner R., et al. Sepsis indicators in acute pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:499-505.
 22. Fan S.T., Choi T.K., Chan F.L., Lai E.C., Wong J. Management of complicated acute pancreatitis: impact of computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:103-9.
 23. Buchler M., Uhl W., Beger H.G. Surgical strategies in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:563-8.
 24. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J., et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163:105-9.
 25. Rao R., Fedorak I., Prinz R.A. Effect of failed computed tomography-guided and endoscopic drainage on pancreatic pseudocyst management. *Surgery* 1993;114:843-7.
 26. Garg P.K., Khanna S., Bohidar N.P., et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1055-9.
 27. Brook I., Frazier E.H. Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis* 1998;26:938-41.
 28. Aloia T., Solomkin J., Fink A.S., et al. Candida in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg* 1994;60:793-6.
 29. Isenmann R., Schwarz M., Rau B., et al. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002;26:372-6.
 30. Hoerauf A., Hammer S., Muller-Myhsok B., Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998;26:2010-5.
 31. Gotzinger P., Wamser P., Barlan M., et al. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock* 2000;14(3):discussion 323-4.
 32. Kazantsev G.B., Hecht D.W., Rao R., et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167:201-6.
 33. Wu C., Li Z. [The pathogenesis of infection complicated by acute necrotizing pancreatitis: an experimental study]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1998;36:230-3.
 34. Dellinger E.P. Antibiotics in acute pancreatitis – editorial comment. *Am J Surg* 1989;158:477-8.
 35. Foitzik T., Fernandez-del Castillo C., Ferraro M., et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:179-85.
 36. Widdison A., Karanjia N., Reber H. Antimicrobial treatment of pancreatic infection in cats. *Br J Surg* 1994;81:886-9.
 37. Mithofer K., Fernandez-del Castillo C., Ferraro M. et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:232-40.
 38. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
 39. Bassi C., Falconi M., Talamini G., et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1513-7.
 40. Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5(2):discussion 118-20.
 41. Sharma V.K., Howden C.W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
 42. Trudel J., Wittnich C., Brown R. Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;178:475-9.
 43. Koch K., Drewelow B., Liebe S., Reding R., Riethling A.K. Pancreatic penetration of antibiotics. *Chirurg* 1991;62:317-22.

-
44. Buchler M., Malfertheiner P., Friess H., et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992;103:1902-8.
 45. Bassi C., Pederzoli P., Vesentini S., et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:830-6.
 46. Drewelow B., Koch K., Otto C., Franke A., Riethling A.K. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection* 1993;21:229-34.
 47. Delcenserie R., Dellon-Loziquez M.P., Yzet T., Lepointe B., et al. Pancreatic concentrations of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:711-3.
 48. Adam U., Herms S., Werner U., et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection* 2001;29:326-31.
 49. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
 50. Knaus W., Draper E., Wagner D., Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.