АТМ (rs664677), що є в даному дослідженні двома головними незалежними ефектами з найбільшою предиктивної силою 80,35% за результатами бінарної логістичної регресії і методу багатофакторного зменшення розмірності.

Ключові слова: однонуклеотидний поліморфізм; XPD, ERCC1, XRCC3, XRCC1, ATM, XRCC7, MLH1, бронхолегенева патологія.

Стаття надійшла 19.06.18 р.

XRCC1 (rs25487) и *ATM* (rs664677), являющиеся в данном исследовании двумя главными независимыми эффектами с наибольшей предиктивной силой 80,35 % по результатам бинарной логистической регрессии и метода многофакторного уменьшения размерности.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; *XPD*, *ERCC1*, *XRCC3*, *XRCC1*, *ATM* , *XRCC7*, *MLH1*, бронхолёгочная патология.

Рецензент Костенко В.О.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-11-15
УДК: 616.37-002-036.11-022-085.33

В.П. Андрющенко, Д.В. Андрющенко, В.А. Магльований
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ХАРАКТЕРИСТИКИ СУЧАСНОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В ОБҐРУНТУВАННІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

E-mail: avp.victor@gmail.com

З метою з’ясування характеристик сучасної панкреатичної інфекції (ПІ) на першому етапі роботи проведено 147 бактеріологічних досліджень матеріалу - вмісту перипанкреатичних рідинних скупчень та фрагментів некротизованих тканин підшлункової залози і заочеревинної клітковини у 44 хворих на гострий панкреатит (ГП). Констатовано, що ПІ була представлена мікрофлорою з домінуванням аеробних бактерій у вигляді монокультури (37%) та аеробно-анаеробних асоціацій (39%) з грам-негативною ознакою (56%), різною тропністю бактерій до патоморфологічних субстратів та незмінністю існуючих асоціацій у 57% осіб. Встановлено чутливість ПІ до різних груп антибіотиків. На другому етапі дослідження у 460 хворих на ГП оцінено ефективність та визначено доцільність реалізації різних режимів антибіотикотерапії, зокрема превентивної, яка сприяла збереженню асептичності запального процесу у 68% спостережень та етіотропної - при індукованій полірезистентності мікрофлори.

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреатична інфекція, режими антибіотикотерапії.

Робота є фрагментом НДР «Опрацювання діагностичних та лікувальних підходів при гострому панкреатиті та гнійно-некротичних ураженнях м’яких тканин з використанням клінічних, лабораторно-біохімічних, морфологічних, променевих та інструментальних методик обстеження» (державний реєстраційний № 0115 U00343).

Гострий панкреатит (ГП) являє собою одну з найбільш актуальних проблем невідкладної абдомінальної хірургії [2, 6, 10, 12]. Сучасний підхід до вирішення її полягає у опрацюванні мультидисциплінарного принципу лікувальної тактики, який віддзеркалює загальну тенденцію медицини стосовно інтеграції та взаємовпливу різних спеціальностей при вивченні складних біологічних об’єктів [2, 3, 8, 11].

Одним із пріоритетних компонентів зазначеного підходу при ГП є з’ясування характеристик сучасної панкреатичної інфекції (ПІ) з оцінкою клінічного значення її для вирішення пріоритетних питань лікувальної тактики і, зокрема, доцільності та оптимальних режимів призначення антибактерійних медикаментозних засобів - антибіотиків в процесі лікування хворих [5,7,10,13]. Тому необхідність вирішення даного завдання набуває зростаючого значення.

Метою роботи було з’ясування особливостей сучасної ПІ з поглибленим аналізом її основних характеристик та оцінкою значення отриманих результатів для обґрунтування режиму антибіотикотерапії при ГП.

Матеріал та методи дослідження. Дизайн дослідження полягав у реалізації двох послідовних етапів. На першому проводилось з’ясування характеристик сучасної ПІ, на другому - здійснювався аналіз ефективності застосування антибіотиків в процесі лікування хворих. Мікробіологічну складову роботи виконано в процесі лікування 44 пацієнтів на ГП у віці від 34 до 68 років (середній вік - 50±5,2). Чоловіків було 29 (67%), жінок -15 (37%). Для вивчення та оцінки бактерійного чинника (БЧ), який проявлявся в клінічному перебігу захворювання з локалізацією в перипанкреатичних рідинних скупченнях (РС) і тканинах підшлункової залози та заочеревинної клітковини, здійснено 147 бактеріологічних досліджень (БД) матеріалу з проведенням аеробного і анаеробного способів його культивування при заборі під час проведення мінімально інвазійних операційних втручань і традиційних лапаротомних операцій. Дослідження виконане на кафедрі мікробіології та вірусології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

© В.П. Андрющенко, Д.В. Андрющенко, 2019

Методика транспортування, культивування та ідентифікації аеробної мікрофлори була загальноприйнятою для бактеріологічних лабораторій. Забір рідинного та тканинного матеріалу для виявлення анаеробних бактерій проводився у спеціальні транспортні пробірки та піврідкий агар Шедлера. Посів інкубувався впродовж 48 годин при температурі 37·С в анаеробних умовах, що створювалися в боксах Anaero-Pack за допомогою пакетів Gen Box (BioMerieux, Франція). Біохімічна ідентифікація мікрофлори здійснювалася з використанням комерційних діагностичних стрічок API 20 A, що містили 24 тести. Для визначення чутливості аеробних бактерій до антибіотиків використовувався метод індикаторних дисків. Антибіотикочутливість анаеробних мікробів визначалася за допомогою тест-систем ATB ANA. Оцінка ступеню чутливості/резистентності аеробних мікроорганізмів до антибактерійних засобів здійснювалася згідно Наказу МОЗ України від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», а анаеробних – на підставі врахування мінімально інгібуючих концентрацій антибіотика [10]

Опрацювання даних проводилось шляхом побудови таблиць 3×2 або 2×2 з наступним обчисленням достовірності за допомогою критерію χ^2. Статистично значимою вважалася різниця при $p<0,05$. Для оцінки точності діагностичних показників створювались таблиці 2×2 з розрахунком тестів «Чутливість», «Специфічність» та «Діагностична ефективність».

Результати дослідження та їх обговорення. Виконані мікробіологічні дослідження надали підстави констатувати, що ПІ була представлена широким спектром мікрофлори з аеробним (55%) і анаеробним (45%) типом метаболізму. Видовий склад бактерій (рис.1-2) включав переважно ентеробактерії (66%) у вигляді Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aerogenosa й анаеробну неклостридіальну мікрофлору з домінуванням бактерій роду Bacteroides (23%), Peptostreptococcus spp (20%), Staphylococcus saccharoliticus (18%).

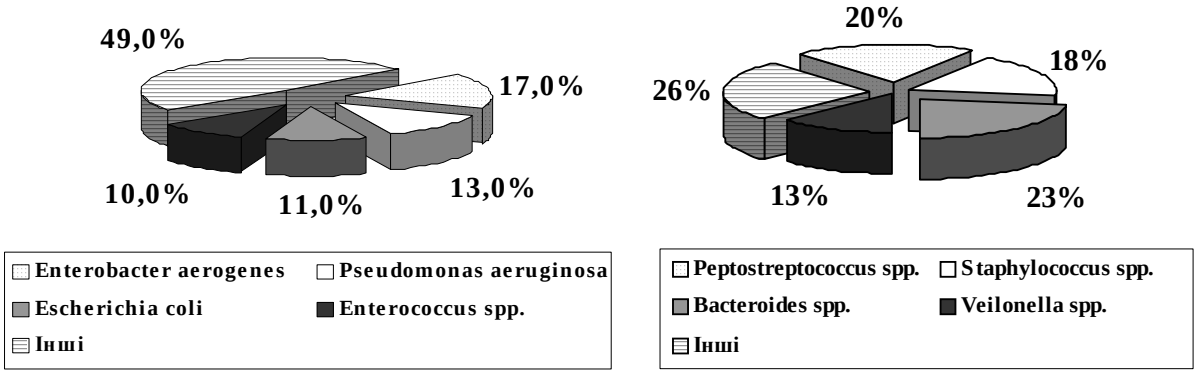

Рис.1. Видовий склад аеробної мікрофлори.

Аеробні й анаеробні мікроби у вигляді монокультури виявлялися відповідно у 37 % і 16 % досліджень. Наявність виключно аеробних та анаеробних асоціацій констатовано лише у 4 % і 4 % випадків відповідно, а асоціацій з аеробно-анаеробним типом метаболізму – в 39 % досліджень (рис. 2).

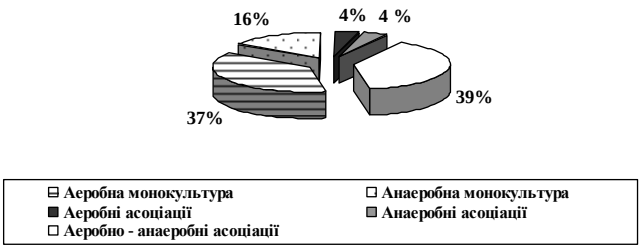

Рис. 2. Видовий склад анаеробної мікрофлори.

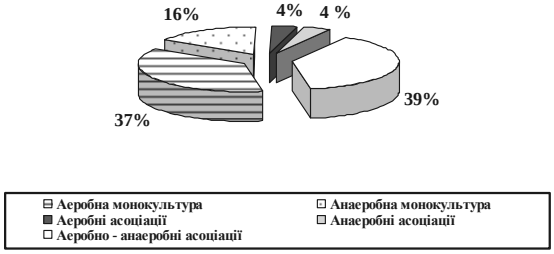

Рис. 3. Структура мікрофлори за типом метаболізму та асоціаційністю.

З метою визначення тропності мікрофлори до різних видів рідинного та тканинного матеріалу, що являли собою субстрат місцевих ускладнень ГП, проведено мікробіологічне дослідження при заборі взірців-фрагментів некротизованої тканини залози, заочеревинної клітковини та вмісту РС.

Обчислення отриманих результатів за критеріями «Чутливість» (Ч), «Специфічність» (С) та «Діагностична ефективність» (ДЕ) показало, що показники «Ч» і «ДЕ» мали найвище значення при дослідженні РС з використанням методики анаеробного культивування – відповідно в 86 % і 77 %, а при аеробному культивуванні при вивченні тканинного матеріалу – в 75 % і 70 % спостережень.

Констатовано також, що у тканинному матеріалі переважала аеробна мікрофлора (56%), а в РС – бактерії з анаеробним типом метаболізму як у монокультурі (31%), так і в аеробно-анаеробних асоціаціях (46%), що віддзеркалювало особливості тропності ПІ до різних патоморфологічних субстратів.

Проведений аналіз культивованої мікрофлори за сучасними критеріями – коефіцієнтом Жаккара та індексами асоціаційності засвідчив високу сталість та незмінність існуючих мікробних угрупувань впродовж всього періоду захворювання в 57 % спостережень, а величина індексу частоти виявлення, яка для бактерій Enterococcus spp. та Enterobacter aerogenes складала відповідно 80 % і 75 %, дозволяла розцінювати присутність даних мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі в якості «мікробів-індикаторів» наявності анаеробної мікрофлори – «Спосіб виявлення анаеробної неклостридіальної мікрофлори в досліджуваному матеріалі у хворих з інфікованим панкреонекрозом» (Патент на корисну модель № 102953, Україна) [1], що виключало необхідність проведення складної та високовитратної методики анаеробного культивування.

Аналіз чутливості культивованої аеробної мікрофлори до сучасних антибіотиків показав, що вона проявляла високу антибіотикочутливість до карбапенемів (87%), цефалоспоринів III-IV покоління (68%) та фторхінолонів III покоління (62%), а анаеробні неклостридіальні бактерії – до карбапенемів, захищених пеніцилінів (піперацилін + тазобактам, тікарцилін + клавулонова кислота), цефалоспоринів III-IV покоління та кліндаміцину (від 91% до 97%). Причому, іміпенем і цефотетам мали активність відносно 90 % штамів мікроорганізмів при мінімальних інгібуючих концентраціях.

Отримання повноцінної уяви про характер ПІ та особливості її проявів надало підставу розглядати це як чинник обґрунтованого підходу до визначення місця антибіотиків у лікувальних програмах при ГП з вибором конкретних антибактерійних препаратів та режимів їх призначення на різних етапах лікування.

Антибіотики застосовано в лікуванні 460 хворих на ГП з помірно тяжким та тяжким клінічним перебігом захворювання згідно критеріїв Атланта, 2012 [9]. Чоловіків було 308, жінок-152 з 460 (відповідно 67% і 33%); середній показник віку склав 50,27 ± 12,4 років. У всіх пацієнтів, за даними УЗД та КТ, був підтверджений панкреонекроз. Зазначеній категорії осіб антибіотики призначались відразу від моменту госпіталізації з метою попередження вірогідного приєднання БЧ до первинно асептичного запалення підшлункової залози. Призначення груп антибіотиків здійснювалось з врахуванням отриманих даних про антибіотикочутливість ПІ. Подібний режим застосування препаратів термінологічно визначався не «антибіотико-профілактика», а «превентивна антибіотикотерапія» (ПА), що відповідало рекомендаціям Міжнародної і Американської Асоціації панкреатологів (JAP/APA evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013), згідно котрих при реалізації лікувальних заходів профілактики інфекційних ускладнень використовується визначення «Preventing infectionus complications» [12].

ПА здійснювалася в двох режимах. Перший, який реалізовано у 261 з 460 хворих (56%), полягав у комбінованій терапії з призначенням препаратів групи цефалоспоринів III-IV покоління або фторхінолонів у поєднанні з метронідазолом за загальноприйнятими схемами кратності введення та дозування. Другий, який застосовано у 199 з 460 пацієнтів (44%), передбачав принцип моноантибіотикотерапії із застосуванням карбапенемів.

Оцінку ефективності ПА з встановленням факту збереження асептичності запального процесу або виникнення інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапакреатиту/параколіту здійснено на підставі аналізу клінічних, лабораторних-біохімічних і ультрасонографічних даних у всіх пацієнтів, а також за результатами БД у вибірковій групі хворих в кількості 42 осіб при реалізації схем комбінованої (18) та моноантибіотикотерапії (24).

Констатовано, що, незважаючи на курс комбінованої або моноантибіотикотерапії, трансформація асептичного панкреонекрозу в гнійно-некротичний панкреатит/парапанкреатит відбувалася за клінічними даними відповідно у 62 і 85 з 460 обстежених (14% і 18%), тобто сумарно у 147 (32%) випадках. За результатами БД, приєднання БЧ виявлялося відповідно в 5 та 7 спостереженнях при реалізації комбінованої і монотерапії, тобто сумарно – у 12 з 42 пацієнтів (29%). Деяка різниця у результатах БД і клінічних даних пояснювалася тим, що у ряді спостережень інфікування відбувалося пізніше, ніж виконувався забір матеріалу для культивування мікрофлори. Таким чином, ПА забезпечувала збереження асептичності запалення у 68 % спостережень. У 32 % хворих, незважаючи на її проведення, відбувалася трансформація асептичного панкреонекрозу в інфікований.

Аналіз частоти прояву ПІ при ПА у співставленні зі ступенем розповсюдженості некротичного ураження залози показав, що виникнення та розвиток гнійно-інфекційного процесу залежали від поширеності панкреонекрозу. Так, якщо при вогнищевому ураженні паренхіми органа це відбувалося лише у 19 пацієнтів, то при субтотальному та тотальному панкреонекрозі – у 128 з 460 хворих (28%) – (χ^2=66,273; p<0,001). Окрім цього, частота розвитку гнійно-запальних ускладнень при тотальному некрозі була вищою, ніж при субтотальному ураженні підшлункової залози – відповідно у 87 і 41з 460 госпіталізованих (19% і 9%) – (χ^2=35,416; p<0,001). Отже, при масивних зонах змертвіння паренхіми органа, інфікування її відбувалося істотно частіше.

З метою вивчення динаміки чутливості мікрофлори до антибактерійних препаратів після проведення ПА здійснено повторне БД. Встановлено, що полірезистентність аеробних бактерій до двох препаратів виявлялася в 46%, до трьох-чотирьох - в 24 %, до п'яти-шести - в 19 % спостереженнях. Полірезистентність анаеробних мікроорганізмів до двох антибіотиків встановлено в 43 %, до трьох-чотирьох – в 27 %, до п'яти-шести та більше – в 12 % клінічних випадках. Отже, стійкість флори до антибактерійних засобів була достатньо високою.

Отримані результати обґрунтовували доцільність зміни виду антибіотикотерапії в післяопераційному періоді. Так, після виконання хірургічного втручання з використанням як мінімально інвазійних операційних технологій, так і традиційних відкритих хірургічних втручань з приводу перипанкреатичних РС, інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту/параколіту, з огляду на індуковану полі- резистентність БЧ, змінювались як самі антибіотики, так і режим їх використання за принципом етіотропної антибіотикотерапії, тобто на підставі бактеріологічно встановленої чутливості мікрофлори до конкретного антибактерійного засобу.

Необхідність чіткого уявлення про особливості сучасної ПІ з її аеробною і анаеробною складовою при ГП набуває принципово важливого значення, оскільки приєднання БЧ до первинно асептичного запалення, з якого починається розвиток захворювання, трансформує його перебіг в інфекційний та гнійно-некротичний процес [2,5,10,12]. Дані обставини визначають актуальність питання як про попередження, так і про боротьбу з ПІ з використанням антибіотиків. Однак, погляди вітчизняних та іноземних дослідників на місце антибіотиків у лікувальних програмах при ГП є достатньо контраверсійними [4,8,14,15]. Хоча у оновленому керівництві Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery, WSES, 2013) рекомендовано застосування антибіотиків при ускладнених інтраабдомінальних інфекціях [13]. Отримані результати дослідження дозволили не тільки з'ясувати характеристики сучасної ПІ, але і визначити місце антибіотикотерапії в лікуванні ГП.

Висновки

1. Сучасна ПІ представлена мікрофлорою з домінуванням бактерій з аеробним типом метаболізму у вигляді монокультури (37%) та аеробно-анаеробних асоціацій (39%) з грам-негативною ознакою (56%) і високою сталістю мікробних угрупувань впродовж всього періоду захворювання (57%). Видовий склад її включає переважно ентеробактерії й анаеробну неклостридіальну флору з пріоритетною тропністю аеробних мікроорганізмів до тканинного патоморфологічного субстрату (56%), а анаеробних бактерій – до перипанкреатичних РС (77%) .

2. Найбільшу антибіотикочутливість аеробна мікрофлора проявляє до карбапенемів, цефалоспоринів III-IV та фторхінолонів III-го поколінь, а анаеробні бактерії до захищених пеніцилінів, карбапенемів, цефотаксиму і кліндаміцину.

3. Використання антибіотиків при ГП має свої особливості на різних етапах лікування. Превентивна антибіотикотерапія у вигляді полі- або монотерапії є показаною при панкреонекрозі, оскільки сприяє збереженню асептичності запального процесу в 68% спостережень. Після виконаних хірургічних втручань, з огляду на індуковану полірезистентість мікрофлори, використання антібактерійних засобів слід реалізовувати за принципом етіотропної антибіотикотерапії.

Перспективи подальших розробок полягають у вдосконаленні схем раціонального використання антибіотиків при ГП в режимах як превентивної, так і етіотропної антибіотикотерапії.

Список літератури

1. Andriushchenko DV, Mahlovanyi VA, vynakhidnyky; Andriushchenko DV, Mahlovanyi VA, patentovlasnyk. Sposib vyiavlennia anaerobnoyi neklostrydialnoi mikroflory v doslidzhuvanomu materiali u khvorykh z infikovanym pankreonekrozom. Patent Ukrainy № 102953. 2015 Ver 22. [in Ukrainian]

2. Zaporozhchenko BS, Korytna HIu, Muraviov PT. Vplyv membrannoho plazmaferezu na perebih endotoksykozu pry hostromu destruktyvnomu pankreatyti. Klinichna khirurhiia. 2013; 9 : 26–8. [In Ukrainian].
3. Kiseleva JuN. Mezhdisciplinarnyj podhod kak ideologija sovremennoj nauki i obrazovanija. Rol' nauki, religiї ta suspil'stva u formuvanni moral'noї osobistosti: materiali XXVI Mizhnarodnoї naukovo-praktichnoї konferenciї. - Doneck : IPShI "Nauka i osvita"; 2009, s. 208-21. [In Russian].
4. Knjazeva EN. Transdisciplinarnye strategii issledovanij.Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2011; 10;193-201. Available from: URL:http://iph.ras.ru/uplfile/evolep/helena/knyazeva_e-_n-_193_2.pdf [In Russian].
5. Kopchak VM. Suchasna taktyka khirurhichnoho likuvannia tiazhkykh formh ostroho pankreatytu. Klinichna khirurhiia. 2011; 5 : 17–9.[In Ukrainian].
6. Fomin PD, Bereznytskyi YaS., Andriushchenko VP, Boiko VV, Velihotskyi MM, Dronov OI. et al. Udoskonaleni alhorytmy diahnostyky ta likuvannia hostroho pankreatytu: metodychni rekomendatsii. Kyiv: 2012. 80 p. [In Ukrainian].
7. Aitken EL, GoughV, Jone A. Observation study of intra-abdominal pressure monitoring in acute pancreatitis.Surgery. 2014; 5: 910–18.
8. Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. Ann Surg. 2010; 251: 783-786.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62:102–11.
10. Bakker J. Treatment options for acute pancreatitis / Bakker J, Issa Y, van Santvoort HC // Natur. Rev. Gastroenterol. Hepatol.– 2014.–Vol.11.–P.462–469.
11. Jantoch E. Towards Interdisciplinary and Transdisciplinary University Systems Approach to Education and Innovation in Center for educational research and innovation / E. Jantoch // Interdisciplinaryti. Problems of Teaching and Research in Universities. 2012: 97–121.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013;13:e1–15.
13. Sartelli M. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infeciones / Sartelli M, Viale P, Catenci F // World Journal of Energency Surgery. 2013;1: 3–12.
14. Turkvatan A. Fluid collection associated wich acute pancreatitis a pictoral essay. Can Ass. Radiol.J. 2014;65:260–266.
15. Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a metaanalysis // Scand. J. Gastroenterol. 2008;43: 1249 – 1258.

Реферати

ХАРАКТЕРИСТИКИ СОВРЕМЕННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОБОСНОВАНИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Андрющенко В.П., Андрющенко Д.В., Маглеваный В.А.

С целью изучения характеристик современной панкреатической инфекции (ПИ) на первом этапе работы проведено 147 бактериологических исследований материала – содержания перипанкреатических жидкостных скоплений, фрагментов некротизированных тканей поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки у 44 больных с острым панкреатитом (ОП). Констатировано, что ПИ была представлена микрофлорой с доминированием аэробных бактерий в виде монокультуры (37%) и аэробно-анаэробных ассоциаций (39%) с грамм-отрицательным тинкториальным признаком (56%), различной тропностью бактерий к патоморфологическим субстратам и неизменностью существующих ассоциаций у 57% лиц. Установлена чувствительность ПИ к разным группам антибиотиков. На втором этапе исследования у 460 больных ОП проведена оценка эффективности и определена целесообразность реализации разных режимов антибиотикотерапии, а именно превентивной, которая способствовала сохранению асептичности воспалительного процесса в 68% наблюдений и этиотропной - при индуцированной полирезистентности микрофлоры.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреатическая инфекция, режимы антибиотикотерапии.

Стаття надійшла 18.08.18 р.

CHARACTERISTICS OF MODERN PANCREATIC INFECTION AND THEIR SIGNIFICANCE IN SUBSTANTIATING ANTIBIOTIC THERAPY IN ACUTE PANCREATITIS

Andryuschenko V.P., Andryushchenko D.V., Mahlovanyi V.A.

In order to find out the characteristics of modern pancreatic infection at 44 patients with acute pancreatitis on the first stage of the work were performed 147 bacteriological studies of the material - the content of peripancreatsc fluid and fragments of necrotic tissue of the pancreas and retroperitoneal tissue. It was stated that pancreatic infection was represented by a microflora with dominance of aerobic bacteria in the form of monoculture (37%) and aerobic-anaerobic associations (39%) with gram negative charater (56%), different pathogenicity of bacteria to pathomorphological substrates and invariability of existing associations in 57 % of patients. Sensitivity of pancreatic infection to different groups of antibiotics is established. On the second stage of the study, 460 patients with acute pancreatitis evaluated the efficacy and determined the feasibility of implementing various regimens of antibiotic therapy, in particular preventive, which contributed to the preservation of aseptic inflammatory process in 68% of observations and etiotropic - with the indigenous polyresistance microflora.

Key words: acute pancreatitis, pancreatic infection, regimens of antibiotic therapy.

Рецензент Ляховський В.І.