

УДК 616.37-085.33.015.4.035

# Антибиотики в панкреатологии: защитники или агрессоры?

*Н.Б. Губергриц, Ю.А. Загоренко*

Донецкий государственный медицинский университет

Большинству врачей кажется, что лекарство — это снайперская пуля, без промаха поражающая мишень. На самом деле оно больше похоже на осколочный снаряд, бьющий «по площади».

*Е.М. Тареев*

**Н**ачнём с тех случаев, когда антибиотики в панкреатологии нужны нам исключительно в качестве «снайперских пуль», то есть для подавления бактериальных инфекций, осложняющих течение основного заболевания.

Антибактериальную терапию относят к базисному лечению панкреатитов, т. к. роль бактериального фактора чрезвычайно велика как в прогрессировании панкреатитов, так и в развитии их осложнений [1, 2, 16, 23]. Так, частота развития бактериальных осложнений только при хроническом рецидивирующем панкреатите достигает трети случаев [10, 12].

Доказана возможность проникновения бактерий в поджелудочную железу (ПЖ) четырьмя

путями: гематогенным, восходящим из двенадцатиперстной кишки или общей части холедоха и вирусунгова протока, из портальной вены, путём транслокации из кишки через лимфатические пути [16, 20]. Чаще других, особенно при остром панкреатите (ОП), имеет значение последний путь, т. к. у больных повышается кишечная проницаемость [13, 19].

На рис. 1 представлен спектр и частота встречаемости бактериальной флоры, которая является причиной гнойно-септических осложнений при ОП [14]. Чаще других обнаруживают *E. coli* и *Staph. aureus* [5]. Моноинфекция при заболеваниях ПЖ встречается в 60–87% случаев, комбинации бактерий — в 13–40%, грибковое поражение — в 5–7% случаев

[16].

## Показания к назначению антибиотиков при панкреатитах [16, 21]:

■ Развитие бактериальных осложнений (инфицирование панкреонекроза, кисты, парапанкреатит, холангит и др.).

■ Профилактика бактериальных осложнений (предотвращение транслокации микробной флоры в брюшную полость):

- стаз жёлчи;
- формирование псевдокисты ПЖ;
- разрыв протока ПЖ;
- очаги некроза ПЖ.

Так, на рис. 2 представлены

Рис. 1

Частота встречаемости различных вариантов бактериальной флоры, вызывающей гнойные осложнения при ОП (по R.Isemann et al., 1996 [14])

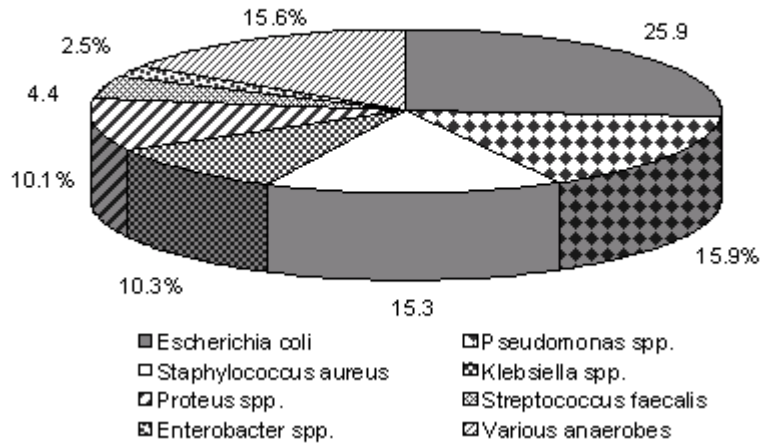
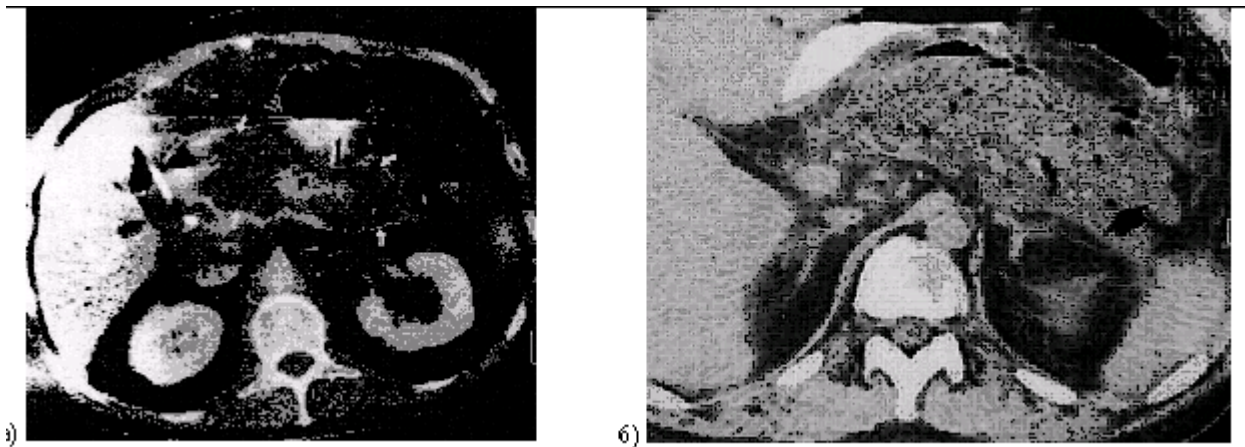
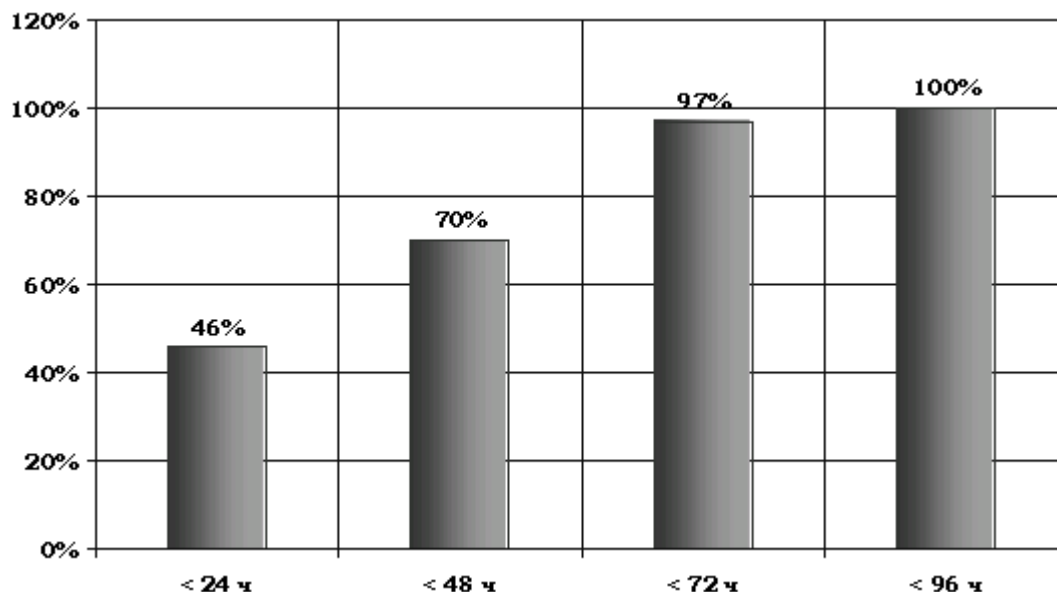


Рис. 2

Компьютерные томограммы больного А. с панкреонекрозом (С.А. Панфилов с соавт., 2003 [7]).  
 а — неинфицированный панкреонекроз (сохранённая часть паренхимы ПЖ обозначена буквой «Р», белыми стрелками показан контур ПЖ);  
 б — инфицированный панкреонекроз (его маркером являются пузырьки газа в проекции ПЖ — чёрная стрелка).



Частота панкреонекроза при ОП с течением времени [16].



компьютерные томограммы больного с панкреонекрозом до (рис. 2а) и после (рис. 2б) развития инфицирования этого панкреонекроза. Этому больному не были профилактически назначены антибиотики, что необходимо было сделать сразу же при обнаружении очагов некроза в ПЖ.

### Предикторы тяжёлого течения, развития бактериальных осложнений панкреатита [16]:

- объём некроза ПЖ  $\geq 30\%$  объёма ткани;
- С-реактивный белок в крови  $\geq 150$  мг/л;
- увеличение показателя эластазы полиморфноядерных лейкоцитов;
- рост показателя ЛДГ крови;
- снижение показателей ан-

типротеаз крови:  $\alpha_2$ -макроглобулина,  $\alpha_1$ -антитрипсина (снижение уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина более, чем на 15 мг/дл в течение первых суток ОП или более, чем на 25 мг/дл в течение первых двух суток ОП свидетельствуют о тяжёлом течении заболевания и плохом прогнозе);

- подъём уровня в крови пептида активации трипсиногена;

- увеличение показателей интерлейкина 1, интерлейкина 6, интерлейкина 8, тумор-некротизирующего фактора (наиболее чувствительным тестом в первый день является определение показателей интерлейкина 6, интерлейкина 8, тумор-некротизирующего фактора; во второй — интерлейкина 6, интерлейкина 8; в третий — С-реактивный белок в крови);

- для оценки тяжести панкреатита и прогноза используют системы бальной оценки (критерии

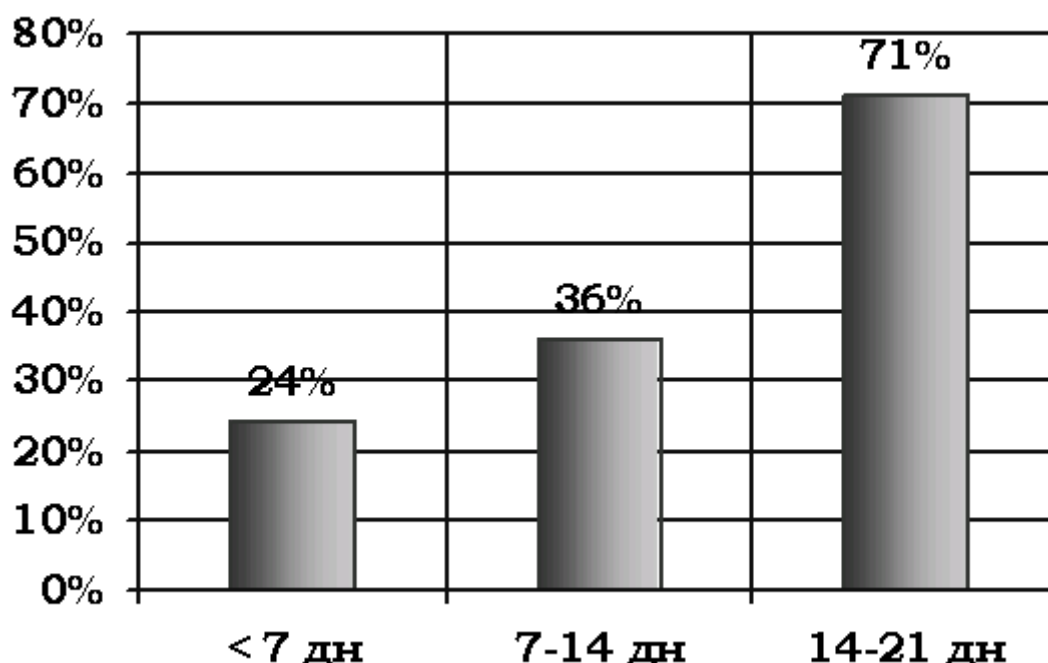
Ranson, Glasgow, APACHE-II);

- прокальцитонин крови более 1,8 нг/мл при двух последовательных исследованиях;

Следует учитывать, что частота развития панкреонекроза при неэффективном лечении ОП, а, следовательно, и необходимость профилактического назначения антибиотиков, увеличиваются с течением времени (рис. 3). Это обусловлено тем, что вероятность инфицирования панкреонекроза также нарастает по мере увеличения длительности заболевания (рис. 4).

При панкреонекрозе (подозрении на его инфицирование) необходима тонкоигольная аспирация некротических масс с последующим бактериологическим посевом и выбором соответствующего антибиотика. При инфицировании псевдокисты ПЖ необходимо её дренирование с последующим бактериологическим посевом и выбором соответствующего

Частота инфицирования панкреонекроза с течением времени.



антибиотика [18].

Следует учитывать, что ПЖ подвергается бактериальному поражению не только при осложнениях панкреатитов, но и может быть органом-мишенью при целом ряде общих бактериальных инфекций, а также при грибковых, протозойных и паразитарных заболеваниях (табл. 1).

## Принципы антибиотикотерапии в панкреатологии

[16]:

- профилактическое назначение антибиотиков показано при объеме панкреонекроза  $\geq 30\%$  объема ткани ПЖ (КТ) или при подъеме уровня С-реактивного белка в крови  $\geq 150$  мг/л, а также при стазе желчи, формировании псевдокисты, разрыве протока;

- антибиотик должен назначаться как можно раньше при тяжелом течении панкреатита и/или

при наличии предикторов тяжелого течения, инфицирования ткани ПЖ;

- режим антибиотикотерапии должен быть выбран с учетом возможного пути проникновения инфекции;

- следует избегать панкреотоксичных антибиотиков (см. ниже);

- при выборе антибиотика следует учитывать возможный спектр бактерий, инфицирующих ПЖ (рис. 1);

- выбор антибиотика должен основываться на максимально возможной концентрации препарата в ткани ПЖ (см. ниже);

- лечение антибиотиками должно продолжаться не менее 14 дней, а иногда и более, так как инфицирование часто происходит более, чем через 2 недели от начала заболевания (рис. 4);

- при проведении длительной антибиотикотерапии и микробной деконтаминации тонкой кишки.

Ахиллесовой пятой терапии является грибковая инфекция (для борьбы с ней назначают флуконазол, карбапенемы [4]).

В зависимости от способности проникать в ткань ПЖ выделяют три группы антибактериальных препаратов [3, 6, 11, 15, 16, 17, 20]:

- препараты, хорошо проникающие в ткань ПЖ и создающие в ней концентрации, значительно превышающие минимально подавляющую, — карбапенемы, фторхинолоны (ципрофлоксацин и, особенно, пефлоксацин), клиндамицин, мезлоциллин. Метронидазол также достигает бактерицидной концентрации в ткани ПЖ для анаэробных бактерий, поэтому его целесообразно использовать в комбинации с цефалоспорином III–IV поколения. При грибковом поражении ПЖ препаратом выбора является флуконазол;

- препараты, тканевая кон-

Таблица 1

Заболевания ПЖ при инфекционных, грибковых, протозойных и паразитарных заболеваниях [20].

<b>Бактериальные заболевания</b>	туберкулез брюшной тиф лептоспироз сифилис сальмонеллез иерсиниоз
<b>Грибковые заболевания</b>	криптоспоридиоз актиномикоз кандидоз криптококкоз
<b>Протозойные заболевания</b>	токсоплазмоз хламидиоз (перигепатит + поражение билиарного тракта и ПЖ) малярия
<b>Паразитарные заболевания</b>	аскаридоз фасциоз описторхоз эхинококкоз клонорхоз

центрация которых в ПЖ при внутривенном введении превышает минимально подавляющую. Эти препараты эффективны в отношении не всех микроорганизмов, вызывающих панкреатическую инфекцию. В эту группу входят такие защищённые пенициллины широкого спектра, как пиперациллин (тазобактам и тикарциллин) клавуланат, а также цефалоспорины III (цефоперазон и цефотаксим) и IV (цефепим) поколений;

■ препараты, плохо проникающие в ПЖ, доза которых в её ткани не достигает минимально подавляющей — аминогликозиды, цефалоспорины I поколения, тетрациклины, аминопенициллины.

С учётом способности различных антибиотиков проникать в паренхиму ПЖ была проведена сравнительная оценка их эффективности при ОП (рис. 5).

При невозможности проведения бактериологического посева детрита или содержимого псевдокисты ПЖ целесообразны карба-

пенемы или комбинация метронидазола с современными пенициллинами или цефалоспоринами. Так, В.Т. Ивашкин с соавт. (2003) [8] предлагают следующую тактику эмпирической антибактериальной терапии при ОП или выраженном обострении хронического рецидивирующего панкреатита:

■ Метронидазол в/в 500–750 мг каждые 8 ч в комбинации:  
√ уреидопенициллин (мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин) в/в 200–300 мг/кг/сут или  
√ цефуроксим в/в 4,5 г/сут или  
√ цефоперазон в/в 2 г 2 р/сут или  
√ цефотаксим в/м 2 г 2 р/сут или  
√ цефтриаксон в/м 2 г 2 р/сут

■ Перитонеальный лаваж для уменьшения интоксикации и риска развития перитонита, сеп-

сиса.

Не каждый панкреатит требует «тяжёлой артиллерии». При лёгких атаках панкреатита показаны следующие антибактериальные средства: доксицилин, абактал, сумамед, метронидазол, нитрофураны, бисептол.

Перейдём к следующей ситуации — «антибиотики-агрессоры», которые поражают ПЖ, как «осколочный снаряд, бьющий «по площади». То есть, рассмотрим вопрос о лекарственном панкреатите, развившемся вследствие приёма антибиотиков.

Лекарственный панкреатит, т. е. панкреатит, индуцированный лекарственными препаратами, занимает скромное место среди этиологических вариантов заболевания. Его частота составляет около 5% среди всех случаев ОП [20]. Однако, учитывая рост заболеваемости патологией ПЖ в Украине на 49,9% — с 99,9 в 1997 г. до 149,8 в 2002 г. (на 100 тыс. взрослых и подростков) [9], несложно представить, что и 5% случаев ОП — это немало конкретных больных. Известно более 70 лекарственных средств, способных спровоцировать панкреатит. Однако, диагноз лекарственного панкреатита сложен, а его установление требует доказательства трёх принципиальных позиций:

■ чётких критериев, подтверждающих панкреатит вообще;

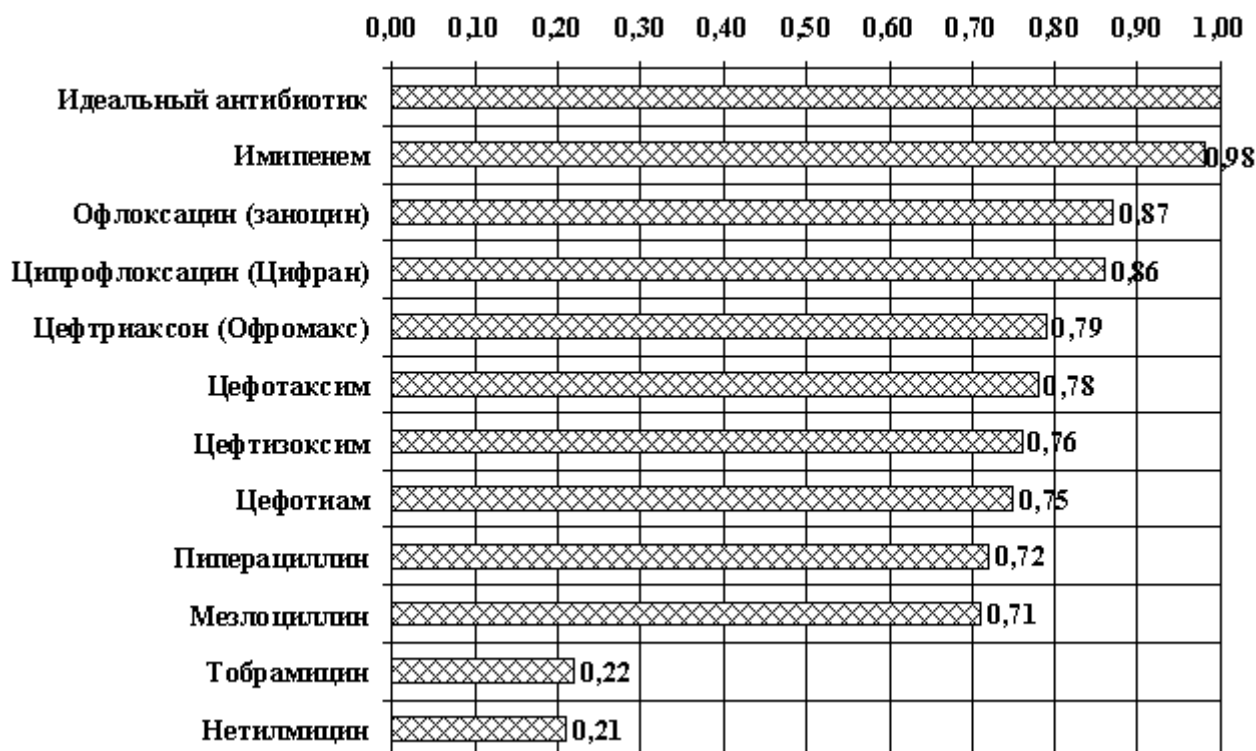
■ исключения более частых причин панкреатита (алкоголь, микролитиаз);

■ наличия связи панкреатита с приёмом препарата.

Так как эти требования можно выполнить не во всех случаях, в литературе описаны лишь около трехсот наблюдений абсолютно доказанного лекарственного панкреатита [20]. Сложность диагностики связана ещё и с тем, что заболевание редко сопровождается симптомами аллергии (эозинофилией, крапивницей и др.).

При злоупотреблении алкоголем или при наличии жёлчно-ка-

Сравнительная эффективность различных антибиотиков при ОП [14, 17, 22].



менной болезни (микролитиаза) и параллельном приёме панкреотоксического препарата эпизоды ОП (панкреатические атаки) обычно связывают с более «привычными» этиологическими факторами, а связь с приёмом медикаментов, если и замечают, считают совпадением [20]. У таких больных диагноз лекарственного панкреатита особенно сложен, а течение заболевания из-за продолжения действия его причины (на фоне дальнейшего приёма соответствующего препарата) становится тяжёлым, непрерывно рецидивирующим, резистентным даже к мощной терапии.

Препараты, вызывающие лекарственный панкреатит, по варианту патогенеза заболевания разделяют на 4 группы: собственно панкреотоксические средства; препараты, провоцирующие панкреатит по механизму идиосинкразии, вследствие аллергических реакций или из-за формирования

при обычном метаболизме препарата промежуточных продуктов, способствующих развитию панкреатита.

Собственно панкреотоксические препараты оказывают дозозависимое действие. Причём, возможно экспериментальное воспроизведение панкреатита у животных, также зависимое от дозы лекарственного средства. Заболевание развивается через короткий (1–3 дня) или близкий к нему по длительности латентный период. Чувствительность конкретного пациента к препарату не имеет значения в патогенезе лекарственного панкреатита, вызванного собственно панкреотоксическим агентом. Примером такого антибиотика может служить эритромицин, при передозировке которого развивается панкреатит. Однако, в патогенезе панкреатита, вызванного передозировкой эритромицина, кроме панкреотоксичности препарата, имеет значение

его прокинетическая активность с возможностью развития спазма сфинктера Одди и внутрипротоковой панкреатической гипертензии [20].

Идиосинкразия, то есть наследственно детерминированное изменение типичного действия лекарств, значительно чаще является основой патогенеза лекарственного панкреатита. В основе идиосинкразии к лекарствам, в т. ч. при лекарственном панкреатите, лежит наследственно обусловленный недостаток определённых ферментов (энзимопатия), принимающих участие в метаболизме лекарственных веществ. Важно подчеркнуть, что эти нарушения неспецифичны, т. е. не являются аллергическими. Развитие такого варианта заболевания практически непредсказуемо (нельзя ожидать), не является дозозависимым, не воспроизводится экспериментально, а латентный период может быть различным. При иди-

осинкразии панкреатит является следствием накопления панкреотоксичных метаболитов препарата при нарушении их инактивации, элиминации у конкретного больного. Между приёмом препарата, вызывающего панкреатит из-за нарушения метаболизма, элиминации продуктов обмена лекарственного средства, т. е. из-за идиосинкразии, и началом заболевания латентный период средний (1–6 недель) или продолжительный (более 6 недель). Подобный лекарственный панкреатит может вызвать любой антибиотик.

Если панкреатит связан с гиперчувствительностью, т. е. имеет специфический иммунопатологический (аллергический) механизм развития, то при каждом последующем приёме препарата латентный период становится короче, а выраженность панкреатической атаки — тяжелее. Аллергический лекарственный панкреатит может сопровождаться крапивницей, лимфоаденопатией, болями в суставах, эозинофилией. Примеры антибактериальных препаратов, вызывающих аллергический панкреатит или панкреатит вследствие других типов реакций гиперчувствительности: сульфаниламиды, 5-аминосалицилаты, тетрациклин, метронидазол [20].

Четвёртый вариант патогенеза лекарственного панкреатита — его развитие вследствие формирования при нормальном метаболизме препарата (идиосинкразия отсутствует) промежуточных продуктов, «опасных» для ПЖ. Например, при лечении цефтриаксоном формируется билиарный сладж, который, в свою очередь, может спровоцировать панкреатит [20].

Разработана классификация лекарственных средств по вероятности провоцирования панкреатита [20]:

*I класс* препаратов (группа высокого риска) — доказан рецидив панкреатита после повторного приёма средства хотя бы в од-

ном случае (изониазид, метронидазол, сульфаниламиды, тетрациклин, 5-аминосалицилаты);

*II класс* препаратов (группа возможного риска) — доказано наличие связи с препаратом хотя бы в трёх случаях панкреатита + имеет место латентный период характерной для препарата длительности, более, чем в 75% случаев (эритромицин, метронидазол, 5-аминосалицилаты);

*III класс* препаратов (группа потенциального риска) — доказано наличие связи с препаратом хотя бы в двух случаях панкреатита, но нет характерного для препарата латентного периода и зависимости между приёмом средства и рецидивом панкреатита (ампициллин);

*IV класс* препаратов (группа сомнительного риска) — те же характеристики, что у препаратов III класса, но доказано наличие связи панкреатита с препаратом не более, чем в одном случае или в большем количестве случаев, но информация не опубликована (цефтриаксон, нитрофураны, рифампицин). Препарат может быть одновременно отнесен к двум и более классам, особенно к I и II.

Тяжесть лекарственного панкреатита не зависит от того, к какому классу в отношении вероятности относится.

Диагностика и лечение лекарственного панкреатита не отличаются от традиционных подходов. Конечно, принципиальным является выявление и прекращение введения «этиологического» препарата.

В заключение следует подчеркнуть необходимость рационального назначения антибиотиков. В этом случае можно надеяться, что они будут только защитниками, но не агрессорами. Не случайно Уильям Шекспир считал, что:

«И добродетель стать пороком может,

Когда её неправильно приложат».

## Литература.

1. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 100 с.
3. Деструктивный панкреатит: Стандарты диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // *Анналы хир. гепатол.* — 2001. — №2. — С. 115–122.
4. ДиМагно Ю.П. Определение степени тяжести и лечение острого панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1998. — №5. — С. 88–90.
5. Нестеренко Ю.А., Лищенко А.Н., Михайлуев С.В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1998. — 170 с.
6. Оценка эффективности различных режимов антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе: 1. Карбапенемы / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич и др. // *Consilium Med. Прилож.: Хирургия.* — 2001. — С. 12–15.
7. Панфилов С.А., Панфилов Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии. — М.: БИНОМ, 2003. — 215 с.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
9. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби // *Гастроентерологія: Респ. міжвід. зб.* — Дніпропетровськ, 2003. — Вип. 34. — С. 3–12.
10. Хазанов А.И., Джанашия Е.А., Некрасова Н.Н. Причины смерти и смертность при заболеваниях органов пищеварения в Российской Федерации и европейских странах // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 1996. — №1. — С. 14–19.
11. Хазанов А.И. Современные проблемы острого и хронического панкреатита // *Рос. мед. вести.* — 2001. — Т. 6, №2. — С. 58–63.
12. Хронический панкреатит, его течение и исходы / А.И. Хазанов, А.П. Васильев, В.Н. Спасивцев и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — №4. — С. 24–30.

13. *Acute pancreatitis and bacterial translocation* / L. Cicalese, A. Sahai, P. Sileri et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 1127–1132.
14. *Antibiotics in acute pancreatitis* / R. Isemann, M. W. Buchler, H. Friess et al. // *Dig. Surg.* — 1996. — Vol. 13. — P. 365–369.
15. Buchler M. W., Malfertheiner P. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.* — Berlin; Vienna: Blackwell Wissen-Schafts-Verlag, 1999. — 548 p.
16. *Chronic Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy* / Ed. M. W. Buchler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner. — Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 614 p.
17. *Guidelines for the management of acute pancreatitis* / J. Touli, M. Brooke-Smith, C. Bassi et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17, Suppl. — P. 15–39.
18. *The influence of different antibiotic regimes of bacterial translocation in experimental acute pancreatitis* / M. Hubaczova, J. Spicak, J. Havinhchova et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17, Suppl. — P. A498.
19. Juvonen P. O., Alhava I. M., Takala J. A. *Gut permeability in patients with acute pancreatitis* // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1314–1318.
20. *The Pancreas* / Ed. H. G. Beger et al. — Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.
21. Quamruddin A. O., Chadwick P. R. *Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis* // *J. Hosp. Infect.* — 2000. — Vol. 44, No 4. — P. 245–253.
22. *A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications of acute necrotizing pancreatitis with imipenem* / P. Pederzoli, C. Bassi, S. Vesentini et al. // *Surgery, Gynecology and Obstetrics.* — 1993. — Vol. 176. — P. 480–483.
23. *The role of antibiotic treatment in severe form of acute pancreatitis: A randomized prospective study* / A. Spicak, M. Hubaczova, F. Antos et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17, Suppl. — P. A499.

## **Антибіотики в панкреатології: захисники або агресори?**

Н.Б. Губерґріц, Ю.А. Загоренко

В статті докладно проаналізовані показання і принципи антибіотикотерапії в панкреатології, зазначені шляхи проникнення інфекції в підшлункову залозу, спектр бактерій, що викликають ускладнення панкреатиту. Представлено розподіл антибіотиків за ступенем проникнення в тканину підшлункової залози. Особлива увага приділена негативному впливу антибіотиків — розвитку лікарського панкреатиту. Освітлені патогенетичні варіанти лікарського панкреатиту, розподіл антибіотиків за ступенем ризику розвитку лікарського панкреатиту.

## ***Antibiotics in pancreatology: defenders or aggressors?***

N.B. Gubergrits, Y.A. Zagorenko

The article presents detailed analysis of indications and principals of antibiotic therapy in pancreatology; infection pathways to pancreas; list of bacteria, which induce pancreatitis complications; antibiotics' classification by grade of their permeability to pancreas tissue. The special attention was paid to such negative influence of antibiotics as the development of drug pancreatitis. The following points were elucidated: pathogenetic variants of drug pancreatitis, antibiotics' distribution by risk of drug pancreatitis development.