# ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

**Ю. Винник**, доктор медицинских наук, профессор,
**Е. Серова**, кандидат медицинских наук,
**О. Перьянова**, кандидат биологических наук,
**Т. Рукосуева**, **А. Лейман**, **Р. Андреев**
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
**E-mail:** ekaterina_s_07@mail.ru

*Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдают 10–40% населения. Вопрос о роли микроорганизмов в этиопатогенезе камнеобразования, камненосительства и клинической манифестации этих состояний остается дискутабельным. Микробиологический аспект изучения этой проблемы весьма актуален в связи с немаловажным значением микрофлоры гепатобилиарной зоны и кишечника в патогенезе ЖКБ, неоднозначными результатами бактериологических исследований желчи, недостаточной изученностью роли анаэробных микроорганизмов при ЖКБ, отсутствием методов микробиологической экспресс-диагностики возбудителей инфекционного процесса в желчном пузыре и противоречивостью данных о чувствительности биликультур к антимикробным химиопрепаратам, использование которых оправданно как в предоперационной антибиотикопрофилактике, так и в послеоперационной антибиотикотерапии.*

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, аэробная и анаэробная микрофлора, полимеразная цепная реакция, рациональная антибиотикопрофилактика и антимикробная химиотерапия.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – весьма распространенное заболевание, которым страдают 10–40% населения [1]. Вопрос о роли микроорганизмов в этиопатогенезе камнеобразования, камненосительства и клинической манифестации этих состояний остается дискутабельным. Наличие микроорганизмов в желчи (бактериохолия) не обязательно приводит к холангиту. Полагают, что бактерии могут проникать в желчные пути восходящим путем из двенадцатиперстной кишки, гематогенно – из портальной системы или лимфогенным путем [5, 10].

По данным А. Бородач и соавт. (2008), существует тесная взаимосвязь между общей бактериальной обсемененностью пузырной желчи и степенью деструктивных изменений стенки желчного пузыря (ЖП). Наиболее часто при бактериохолии и септическом воспалении в желчных путях выявляются *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecium* [4]. Кроме того, в желчи могут находиться дрожжеподобные грибы рода *Candida*, представители родов *Acinetobacter, Citrobacter, Proteus, Salmonella* [6].

Данные о результатах бактериологического исследования желчи при заболеваниях желчевыводящих путей не всегда сопоставимы; большинство авторов указывают на значительное преобладание аэробной флоры над анаэробной [8, 9, 12], другие, напротив, – на преобладание анаэробных микроорганизмов над аэробными [2]. Наиболее выражена антибактериальная активность желчи и желчных кислот в отношении анаэробов (бактероиды, клостридии, лактобациллы), а также грамположительных кокков (пневмококки, стафилококки); грамотрицательные микроорганизмы (сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка) меньше подвержены их действию [8, 9, 12].

Контакт энтеробактерий с желчью возможен при их транслокации из кишечника в печень с последующим проникновением в желчевыводящие пути и ЖП [7]. При этом чувствительные к желчи микроорганизмы погибают, а устойчивые способны колонизировать соответствующий биотоп с развитием инфекционно-воспалительного процесса [7].

Особое значение для развития экстраинтестинальных инфекционно-воспалительных заболеваний имеют эшерихии. По данным В. Гриценко (2000), при разных формах холецистита (флегмонозный калькулезный, гангренозный калькулезный) из желчи и ЖП *E. coli* высевается в 30–60% случаев, она же часто провоцирует развитие гнойно-воспалительных осложнений после холецистэктомии.

Некоторые авторы считают, что основной механизм диссеминации *E. coli* в организме и инфицирования печени и ЖП – транслокация из кишечника в лимфокровеносную систему [7, 8]. Большинство источников литературы свидетельствуют о преобладании в желчи больных с патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) бактерий кишечной группы [9, 12]. Но при остром холецистите вне зависимости от характера поражения бактериохолия обусловлена энтеробактериями, из которых на долю кишечной палочки приходится 30–57% [3, 8, 9]. Кроме эшерихий, среди билиарных культур могут быть представители семейства *Enterobacteriaceae*: клебсиелла (1–10%), протей (7–8%), энтеробактер (9,2%) и др., составляющие до 75%. На долю энтерококков в среднем приходится от 10 до 27%, стафилококков – от 9,7 до 16,3%, стрептококков – от 7,3 до 12,5%. Реже встречаются псевдомонады, дрожжеподобные грибы [3, 9].

Результаты большинства бактериологических анализов желчи, проведенных при ЖКБ, совпадают в том, что 2-е место после энтеробактерий занимают микробы рода *Enterococcus* – представители нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека. Характеризуясь высокой репродуктивной способностью, устойчивостью к абиотическим и биотическим воздействиям, энтерококки обладают факторами патогенности и персистенции [13].

Аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы выделяются из желчи как в монокультуре (65,2–68,8%), так и в ассоциациях (8,7–31,3%). Есть данные, свидетельствующие о том, что частота выделения ассоциаций биликультур зависит от клинико-морфологической формы острого холецистита, – чаще они выделяются при гангренозном холецистите и при тяжелых, осложненных формах [9].

В ряде случаев наблюдается отсутствие роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в посевах желчи, несмотря на наличие выраженной воспалительной реакции. По данным С. Якубовского (2006) и А. Зорькина (2009), это связано с несовершенством методов исследования, наличием в желчи анаэробной флоры либо с адгезией микробов на клетках эпителия слизистой оболочки ЖП, поэтому целесообразно микробиологическое исследование биоптата его стенки.

В литературе недостаточно сведений об исследованиях клинического материала при гнойно-воспалительных процессах на наличие анаэробной инфекции. Анаэробные микроорганизмы, вызывающие хирургические инфекции брюшной полости,

можно подразделить на клостридиальные (спорообразующие) и неклостридиальные (неспорообразующие); вызываемая ими инфекция различается не только своими микробиологическими признаками, но и особенностями клинического течения.

Среди культур строгих анаэробов, полученных из желчи, преобладают неспорообразующие (88,9%), а в 11,1% случаев обнаруживаются клостридии. Анаэробные микроорганизмы преимущественно выделяются в ассоциациях с другой микрофлорой; только в 2 случаях у больных хроническим калькулезным холециститом были обнаружены монокультуры *Eubacterium* spp. и *Propionobacterium spp.* и ни разу не были выделены ассоциации неспорообразующих анаэробов и клостридий. Среди анаэробных биликультур преобладают *Bacteroides* spp., в 25% случаев это были *Bacteroides fragilis*. Доля анаэробных кокков (пептококки, пептострептококки и анаэробные стрептококки) тоже весома – 21,4% всех анаэробных штаммов. В меньшем количестве выделяются: *Bifidobacterium* spp. и *Clostridium perfringens* – по 10,7%, *Lactobacillus* spp. (7,1%), *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp. и анаэробные стрептококки – по 3,6% соответственно [3].

Многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением воспалительных заболеваний билиарного тракта, остаются нерешенными. Недостаточно выяснена роль микрофлоры желчи в этиологии и патогенезе этих заболеваний. Относительно небольшое количество работ, посвященных детальному изучению микрофлоры желчи, не позволяет составить четкое представление об особенностях ее видового состава и чувствительности биликультур к антимикробным препаратам, что усложняет разработку этиотропных схем лечения и профилактики воспалительных заболеваний билиарного тракта.

Для исследования микрофлоры билиарного тракта в основном используется бактериологический метод. Идентификация аэробных и факультативно-анаэробных бактерий не представляет особых трудностей; идентифицировать анаэробные бактерии сложнее из-за необходимости строгого соблюдения условий анаэробиоза при заборе и доставке материала, временных критериев, а также специфики и трудностей самого процесса выделения и идентификации анаэробных микроорганизмов, особенно до вида.

По нашему мнению, в связи с этим необходимо внедрять в клиническую практику методы обнаружения анаэробных микроорганизмов и их идентификации, результаты которых можно было бы получить в течение 24 ч. К таким методам относится полимеразная цепная реакция (ПЦР). Обнаружение в исследуемом биоматериале (кровь, пузырная желчь, желчные конкременты, биоптат стенки ЖП) ДНК анаэробных микроорганизмов позволяет установить этиологию заболевания и назначить этиотропное лечение. ПЦР весьма ограниченно используется в хирургии органов ГПДЗ для идентификации возбудителей септического воспаления, хотя целесообразность ее применения не вызывает сомнений.

Значение грамотной антимикробной терапии в пред- и послеоперационном периодах нельзя недооценивать. Предложены многочисленные схемы антимикробной терапии острого холецистита с использованием различных препаратов и их комбинаций [15].

По данным Н. Хачатрян и С. Ионова (2005), наиболее популярны в повседневной практике схемы ампициллин/гентамицин и цефазолин/гентамицин, но их эффективность не подтвердилась; были выявлены ошибки при назначении (отсутствие показаний, неадекватная длительность курса лечения). Отмечены комбинации, применение которых обеспечивает наиболее благоприятные результаты (цефтриаксон/метронидазол и цефоперазон/метронидазол). Эффективность лечения возрастает при комбинации цефтриаксона и цефоперазона с нетилмицином. По мнению указанных авторов, используемые в клинической практике схемы можно разделить на 2 группы: 1-я – наиболее часто применяемые в практике препараты – ампициллин, цефазолин, гентамицин, 2-я – цефалоспорины II–III поколений, защищенные пенициллины и новые аминогликозиды, которые применяются реже.

В клинической практике антимикробные химиопрепараты при патологии желчевыводящей системы преимущественно назначают эмпирически, поэтому очень важны сведения о антибиотикорезистентности выделенных биликультур [14].

Дискуссионным остается и вопрос о необходимости назначения предоперационной антибиотикопрофилактики [11]. Так, по данным К. Савицкой и соавт. (2003), при остром панкреатите 50% выделенных культур оказались грамположительными кокками, на долю стафилококков пришлось 33,3% изолятов. Присутствие MRSE (метициллинрезистентный *Staphilococcus epidermidis*) у 7,5% пациентов явилось показанием для отмены β-лактамных антибиотиков.

При исследовании антибиотикорезистентности других микроорганизмов выяснилось, что *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. в 80–100% случаев чувствительны к антимикробным препаратам, ингибирующим синтез клеточной стенки (кроме энтерококков, устойчивых к оксациллину), и менее чувствительны к ингибиторам синтеза белка. Энтеробактерии в 80–100% случаев были чувствительны к цефамандолу, цефотаксиму, имипенему, гентамицину, тобрамицину, амикацину, ципрофлоксацину, а в 50–80% – к ампициллину, карбенициллину, цефаклору, хлорамфениколу и офлоксацину [12].

Другими авторами получены противоположные результаты. Имеются данные о 50–75% штаммов энтеробактерий, выделенных из желчи больных острым калькулезным холециститом, устойчивых к основным группам антибиотиков [9]. Из них наиболее часто выделялись *E. coli* с 50% чувствительностью только к левофлоксацину и пиперациллину/тазобактаму. Клебсиеллы, полученные в 22,2% случаев, также были чувствительны только к левофлоксацину, причем 62,5% из них были полирезистентными [9].

С. Якубовский (2006) обращает внимание на антибиотикорезистентность бактероидов к незащищенным β-лактамным антибиотикам, макролидам, аминогликозидам и фторхинолонам.

Кроме того, следует учитывать особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов при воспалении в ЖП, так как желчь не является основным средством транспорта антибактериальных препаратов. Установлено также, что внутрипузырное давление при остром обтурационном холецистите повышается до 400 мм водн. ст. и выше. В связи с этим медикаментозные препараты и в первую очередь – антимикробные с трудом проникают в стенку ЖП, а следовательно, слабо воздействуют на течение воспалительного и деструктивного процессов.

Таким образом, все изложенное свидетельствует о необходимости продолжения микробиологических исследований. На это указывают немаловажное значение микрофлоры гепатобилиарной зоны и кишечника в патогенезе ЖКБ, особенно ее осложненных форм, неоднозначные результаты бактериологических исследований желчи по данным разных авторов, недостаточная изученность роли анаэробных микроорганизмов при ЖКБ, отсутствие методов микробиологической экспресс-диагностики возбудителей инфекционного процесса в ЖП и противоречивость результатов определения чувствительности биликультур к антимикробным химиопрепаратам, использование которых оправданно как в предоперационной антибиотикопрофилактике, так и в послеоперационной антибиотикотерапии.

## Литература


1. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей / Томск: изд-во Томск, 1997; 605 с.
2. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макрорганизма // Антибиотики и химиотер. – 2000; 2: 18–36.
3. Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Анаэробная инфекция в абдоминальной хирургии // Вестник РАМН. – 1996; 2: 30–3.
4. Бородач А.В., Бородач В.А., Попов А.Л. Некоторые патогенетические аспекты хирургического лечения осложненной желчнокаменной болезни / Новосибирск: изд-во Сибирского университета, 2008; 188 с.
5. Валышев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Третьяков А.А. и др. Роль персистирующей условно патогенной микрофлоры кишечника при дисбиозе в возникновении заболеваний гепатобилиарной системы // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 1997; 4: 87–8.
6. Вартанян Ж.С., Шендеров Б.А., Иванченкова Р.А. и др. Микрофлора желчи при калькулезном холецистите и постхолецистэктомическом синдроме // Советская медицина. – 1987; 12: 105–8.
7. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Кудря Е.В. и др. Сравнительный анализ чувствительности к желчи энтеробактерий // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол.. – 2002; 3: 65–7.
8. Жулев С.А. Сравнительная оценка инфицированности желчи аэробными и анаэробными микроорганизмами при желчнокаменной болезни. Т. 1. Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. Мат-лы международной научно-практ. конференции, посвященной 10-летию образования Гомельского государственного медицинского института. – Мозырь, 2000; 227–9.
9. Зорькин А.А., Пономарев Н.И., Дрожжин Е.В. и др. Микробиологическое исследование желчи у больных с острым калькулезным холециститом // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. – 2009; 2: 15.
10. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия. – 2001; 2: 58–63.
11. Оскретков В.И., Шумихин П.Ю., Коваленко П.Г. Нужна ли периоперационная антибиотикопрофилактика при видеолапароскопической холецистэктомии? // Эндоскопическая хир. – 2005; 5: 21–4.
12. Савицкая К.И., Мельникова Е.Ф., Воробьев А.А. и др. Микрофлора желчи больных хроническим панкреатитом // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2003; 1: 14–7.
13. Черданцева Г.А., Билимова С.И. Характеристика биологических свойств энтерококков различного происхождения // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2000; 4: 101–3.
14. Черкасов В.А., Зубарева Н.А., Горовиц Э.С. Антибиотики в хирургии желчных путей // Вестник хирургии. – 2002; 2: 111–4.
15. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model // J. Antimicrob. Chemother. – 2005; 56: 337–43.


**THE IMPORTANCE OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS AND ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY IN SURGICAL DISEASES OF THE HEPATODUODENAL AREA**


*Professor **Yu. Vinnik**, MD;*
***E. Serova**, Candidate of Medical Sciences;*
***O. Peryanova**, Candidate of Biological Sciences;*
***T. Rukosuyeva**; **A. Leiman**; **R. Andreyev***
*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation*



*Cholelithiasis affects 10–40% of the population worldwide. Whether microorganisms play a role in the etiopathogenesis of stone formation and carriage and in the clinical manifestation of these conditions remains debatable. The microbiological aspect of studying this problem is highly topical due to the great importance of the hepatobiliary and enteric microflora in the pathogenesis of cholelithiasis, the ambiguous results of bile bacteriological tests, the little- studied role of anaerobic microorganisms in cholelithiasis, the lack of methods for rapid microbiological diagnosis of the causative agents of an infectious process in the gallbladder, and discrepant data on the susceptibility of bilicultures to antimicrobial agents, the use of which is warranted for both preoperative antibiotic prophylaxis and postoperative antibiotic therapy.*



**Key words:** cholelithiasis, aerobic and anaerobic microflora, polymerase chain reaction, rational antibiotic prophylaxis and antimicrobial chemotherapy.