

© Курочкін М.Ю., Давидова А.Г., Капуста В.М., Капустін С.А., Городкова Ю.В., 2019

УДК: 616.381-002-085.281-053.2-048.78

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

КУРОЧКІН М.Ю., ДАВИДОВА А.Г., КАПУСТА В.М., КАПУСТІН С.А., ГОРОДКОВА Ю.В.

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5

### ВСТУП

Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії є лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та їх ускладнень [1, 2]. Залишається високим рівнем летальності: 10-36,5% за даними одних авторів і 41,3-71,7% – на думку інших [2]. Звичайно, життя хворого у таких випадках залежить, перш за все, від своєчасної діагностики та ефективного хірургічного втручання. Однак, тяжкі запальні та деструктивні ураження органів черевної порожнини є по своїй суті абдомінальним інфекційним захворюванням, що може призводити до розвитку сепсису. У цьому аспекті роль антибактеріальної терапії важко переоцінити. Не замінюючи, а доповнюючи хірургічне лікування, адекватна антибактеріальна терапія здатна передати генералізацію інфекції та розвиток післяопераційних ускладнень [1].

За останні роки спостерігається суттєве зниження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [2, 3, 4, 5]. Це, звичайно, призводить до зниження ефективності тих протимікробних препаратів, що широко використовуються в лікуванні перitonітів та інших гнійно-запальних захворювань черевної порожнини: цефалоспоринів, аміноглікозидів, лінкозамінів та фторхінолонів. Остання група препаратів не

використовується в дитячому віці, що ще більше ускладнює вибір препарату при тяжких абдомінальних захворюваннях у дітей. Тому одним з напрямків оптимізації антибактеріальної терапії є використання нових препаратів, що мають широкий спектр антимікробної дії у відношенні як аеробного, так і анаеробного компоненту абдомінальної інфекції. Можливість ціленаправленої антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості збудника у більшості лікувальних закладів з'являється лише після його ідентифікації бактеріологічним методом, тому емпіричне призначення ефективних препаратів монотерапії при перitonіті грає вкрай важливу роль для успішного лікування хворих. На сьогодні особлива роль при проведенні антибактеріальної терапії відводиться використанню препаратів карбапенемового ряду. Однак їх використання обмежується високою вартістю [2], а також зростаючою у багатьох країнах резистентністю мікроорганізмів, у тому числі ентеробактерій [5].

**Мета роботи.** Встановити можливості удосконалення антибактеріальної терапії при тяжких гнійно-запальних захворюваннях черевної порожнини у дітей.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні приймали участь 23 дитини у віці від 3-х до 17-ти років. Усі діти знаходились у відділенні анестезіології, інтенсивної терапії та



хроніодіалізу (ВАІТ та ХД) з приводу тяжких абдомінальних інфекцій: гангренозно-перфоративного апендициту або дивертикуліту Меккеля, ускладнених перитонітом 2-3-го ступеню; перитоніту, викликаному прободінням виразки 12-ти палої кишki; перфорації товстого кишечника внаслідок травми. У 14-ти дітей (61%) мали місце супутні захворювання: харкова алергія (4 дітей), медикаментозна алергія (1 дитина), малі аномалії серця без гемодинамічних порушень (3 дитини), позагоспітальна вогнищева пневмонія (2 дитини), синдром вегетативної дисфункції (2 дитини), порушення толерантності до глукози (1 дитина), ротовірсна інфекція (1 дитина). Діти були розподілені на 2 групи: до першої групи ( $n=12$ , група контролю) входили діти з ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, які одержували в післяопераційному періоді стандартну антибактеріальну терапію – цефтриаксон та амікацин у комбінації з метронідазолом. Другу групу ( $n=11$ , група дослідження) склали діти, що отримували монотерапію захищеним антисиньогнім пенициліном (піперацилін/тазобактам). Групи були співставними за віком, основною та супутньою патологією. У всіх дітей досліджували вітальні показники, лабораторні дані, рівень середньомолекулярних пептидів; проводили мікробіологічне дослідження випоту

черевної порожнини з визначенням чутливості до антибіотиків, оцінювали необхідність у зміні антибактеріальних препаратів, термін зниження інтенсивності інтоксикаційного синдрому, необхідність у проведенні екстракорпоральних методів детоксикації, кількість койко-днів у відділенні інтенсивної терапії. Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету програм ‘MicrosoftExcel’ та “StatSoft6”, з використанням Т-критерію Стьюдента та співвідношення ризиків (шансів).

**Результати та їх обговорення.** При проведенні мікробіологічного дослідження випоту черевної порожнини нами виявлено позитивні результати висівів у 52% хворих (12 висівів). Серед них грампозитивна флора складала 25%, грамнегативна – 75%. Найчастіше виділялися штами *Pseudomonas aeruginosa* (33%) в якостіmonoфлори (50%) та у комбінаціях з іншими грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами; клебсієла (17%), кишкова паличка (8%), цитробактер (8%) та протей (8%); у 17% хворих виявлені -гемолітичні стрептококи, у 8% – ентерокок (рис. 1). Комбінована мікрофлора була виявлена у 2-х хворих (17%). Отримані результати загалом співпадають з даними літератури щодо превалювання мікрофлори при перитонітах у дорослих [2].

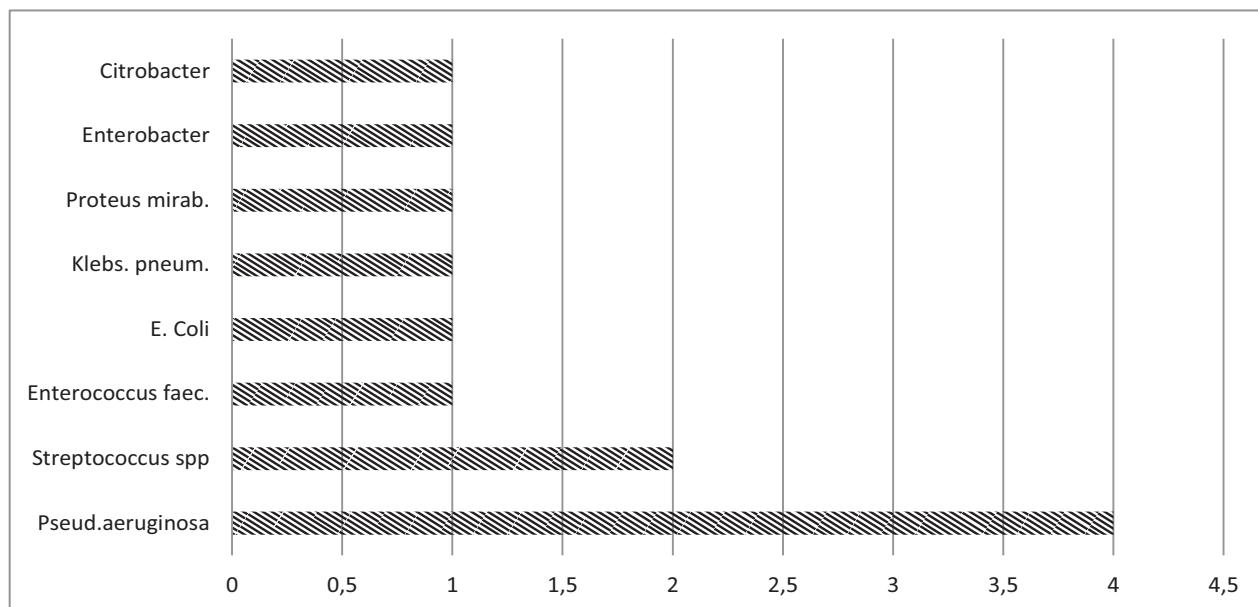


Рис. 1. Мікробіологічний пейзаж при тяжких гнійно-запальніх захворюваннях у дітей (кількість висівів).

Таким чином, псевдомонади були виявлені у третини дітей з гнійно-запальними захворюваннями черевної порожнини. Це диктувало необхідність стартового призначення антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, що мають антисиньогнійну активність. Звернула на себе увагу можливість стартового призначення антисиньогніного захищеного пеніциліну (Тазпен, піперацилін/тазобактам), який, згідно

з даними сучасної літератури, успішно використовується при даній патології в якості монотерапії [3, 6]. В показаннях до застосування препарату в дитячому віці наведене «інтраабдомінальні інфекції, включаючи ускладнені форми гострого апендициту із поширеним розлитим перитонітом; із апендикулярним інфільтратом, пов'язаним із абсцедуванням». Виходячи з інструкції, до Тазпену чутлива більшість грампо-

зитивних та грамнегативних мікроорганізмів, включаючи усі, що були виділені у даному дослідженні; окрім того, препарат має також широкий спектр дії проти анаеробних мікроорганізмів, що дозволяє використовувати його при тяжких та ускладнених інтраабдомінальних інфекціях саме в якості монотерапії, адже перitonіт у переважній більшості випадків викликається полівалентною аеробно-анаеробною мікрофлорою, що при використанні інших антибіотиків потребує призначення в комплексі терапії відповідних протимікробних препаратів, як правило – метронідазолу [2, 3, 6].

При аналізі чутливості виділеної мікрофлори нами виявлено, що переважна більшість мікроорганізмів була чутливою до карбапенемів (80%) – усі мікроорганізми, за винятком ентерококу та одного зі штамів синьогнійної палички – та до амікацину (80%). До цiproфлоксацину були чутливі 67% виділених патогенів, але його

використання в дитячій практиці є обмеженим. Чутливість до цефалоспоринів була досить низькою – від 40 до 57%, вірогідно, за рахунок досить великої питомої ваги синьогнійної палички. Чутливість до захищених пеніцилінів також була низькою, окрім піперациліну/тазобактаму, до якого чутливими виявились майже усі виділені мікроорганізми (85%), окрім одного з штамів синьогнійної палички (рис.2). До ванкоміцину були чутливі усі грампозитивні мікроорганізми, але враховуючи їх низьку питому вагу, загальна чутливість не перевищила 25%. До колістину були чутливі усі штами псевдомонад, що дозволяє розглядати цей антибіотик як препарат резерву при інфікуванні цим видом патогену, але не в якості емпіричної терапії. Отримані результати підтвердили потенційно високу ефективність використання піперацилін/тазобактаму (Тазпен) при тяжких гнійно-запальних захворюваннях черевної порожнини у дітей.

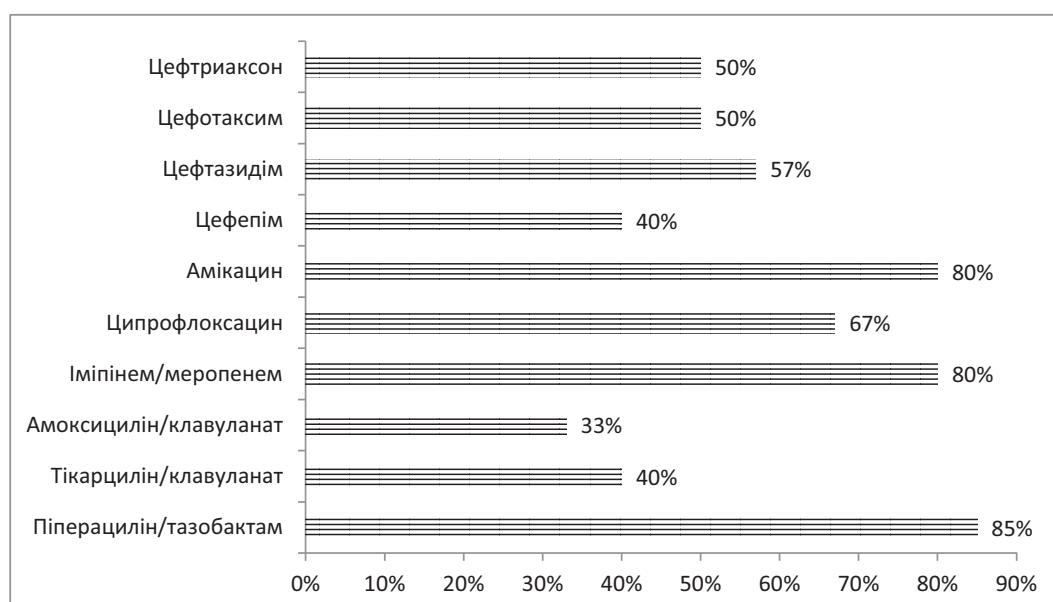


Рис. 2. Чутливість мікроорганізмів, виділених при тяжких гнійно-запальних захворюваннях у дітей.

Жодній дитині ні з першої, ні з другої групи повторна лапаторотомія не проводилася. Нормалізація температури тіла у дітей першої групи спостерігалася на 2-гу добу у 33,3%, на 3-ю добу – у 50%. У пацієнтів другої групи ці показники склали відповідно 45,5% і 63,3% відповідно. Крім того, виходячи з клінічної картини, а також біохімічних показників та динаміки середньомолекулярних пептидів, 2-м дітям першої групи одноразово проводився сеанс дискретного плазмаферезу. Серед пацієнтів другої групи, що одержували піперацилін/тазобактам в якості стартової антибактеріальної терапії, необхідності у проведенні екстракорпоральних методів детоксикації не виникло (OR=22, p<0,05). Зміна антибіотика на 3-ю добу лікування проводилась

у 4-х пацієнтів першої групи та у одного пацієнта 2-ї групи (OR=4,44, p<0,05).

У дітей першої групи середній термін перебування у ВАІТ і ХД був достовірно довший і склав  $4,3 \pm 0,65$  дні, у дітей другої групи –  $3,45 \pm 0,69$  днів (p<0,05).

## ВИСНОВКИ.

Використання піперациліну/тазобактаму (Тазпен) в якості стартової антибактеріальної терапії тяжких гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дитячому віці є теоретично і мікробіологічно обґрунтованим.

Монотерапія піперациліном/тазобактамом (Тазпен) при тяжких абдомінальних інфекціях у дітей дозволяє досягти кращих результатів лі-

кування за рахунок зменшення проявів інтоксикаційного синдрому та скорочення терміну перебування дитини у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Gel'fand EB, Burnevich SZ, Brazhnik TB. Antibacterial therapy of abdominal surgical infections. RMJ. 2002;8:400-406. (Russian).
2. Shahraj SV. Modern ways to enhance the effectiveness of antibiotic therapy for peritonitis. Medicinskienovosti. 2000;10:3-6. (Russian).
3. Prabhu V, Foo J., Ahir H, Sarpong E, Merchant S. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empirical therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK. 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532194>. doi: 10.1080/13696998.2017.1333960.
4. Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, et al. White Paper: Developing Antimicrobial Drugs for Resistant Pathogens, Narrow-spectrum Indications, and Unmet Needs. J Infect Dis. 2017. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475768](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475768). doi: 10.1093/infdis/jix211.
5. Gutierrez-Gutierrez B, Sojo-Dorado J, Bravo-Ferrer J, et al. European prospective cohort study on Enterobacteriaceae showing Resistance to Carbapenems (EURECA): a protocol of a European multicentre observational study. BMJ Open. 2017;7(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373258>. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015365.
6. Petite SE, Bauer SR, Bollinger JE, Ahrens CL, Harinstein LM. Antimicrobial Monotherapy versus Combination Therapy for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections. Pharmacotherapy. 2016;36(11):1138-1144. doi: 10.1002/phar.1847.

## РЕЗЮМЕ

### НОВІ МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Курочкин М.Ю., Давидова А.Г., Капуста В.М., Капустін С.А.,  
Городкова Ю.В.

'Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5

**Вступ.** Одним з напрямків оптимізації антибактеріальної терапії тяжких абдомінальних інфекцій є використання нових препаратів, що мають широкий спектр антимікробної дії.

**Мета роботи.** Встановити можливості удосконалення антибактеріальної терапії при тяжких гнійно-запальніх захворюваннях черевної порожнини у дітей.

**Матеріали та методи.** У дослідженні приймали участь 23 дитини 3-17 років, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії з приводу тяжких абдомінальних інфекцій. До першої групи (n=12) входили діти, які одержували в післяоператійному періоді стандартну антибактеріальну терапію – цефтриаксон, амікацин та метронідазол. Другу групу (n=11) склали діти, що отримували монотерапію піперацилін/тазобактамом.

**Результати та обговорення.** При проведенні мікробіологічного дослідження грамнегативна флора складала 75%. Найчастіше виділялися *Pseudomonas aeruginosa* (33%); клебсієла (17%), -гемолітичні стрептококи (17%), кишкова паличка, цитробактер, протей та ентерокок (по 8%). Більшість мікроорганізмів була чутливою до карбапенемів (80%) та до амікацину (80%). Чутливість до цефалоспоринів була від 40 до 57%. Чутливість до захищених пеніцилінів була низькою, окрім піперациліну/тазобактаму, до якого чутливими виявились (85%) мікроорганізмів.

У дітей першої групи середній термін перебування у відділенні інтенсивної терапії складав  $4,3 \pm 0,65$  дні, у другої групи –  $3,45 \pm 0,69$  днів ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів другої групи, що одержували піперацилін/тазобактам в якості стартової антибактеріальної терапії, необхідності у проведенні екстракорпоральних методів детоксикації не виникло, тоді як у контрольній групі 2-м пацієнтам проводився дискретний плазмаферез. Зміна антибіотика на 3-ю добу лікування проводилась у 4-х пацієнтів першої групи та у одного пацієнта 2-ї групи.

**Висновки.** Використання піперациліну/тазобактаму (Тазпен) в якості стартової антибактеріальної терапії тяжких гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дитячому віці є теоретично і мікробіологічно обґрунтованим.

Монотерапія піперациліном/тазобактамом (Тазпен) при тяжких абдомінальних інфекціях у дітей дозволяє досягти кращих результатів лікування за рахунок зменшення проявів інтоксикаційного синдрому та скорочення терміну перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** гнійно-запальні захворювання черевної порожнини, діти, антибактеріальна терапія

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Курочкин М.Ю., <sup>1</sup>Давыдова А.Г., <sup>2</sup>Капуста В.Н.,  
<sup>2</sup>Капустин С.А., <sup>1</sup>Городкова Ю.В.

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Запорожская городская многопрофильная детская больница №5

**Введение.** Одним из направлений оптимизации антибактериальной терапии тяжелых абдоминальных инфекций является использование новых препаратов, обладающих широким спектром антимикробного действия.

**Цель работы.** Установить возможности усовершенствования антибактериальной терапии при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях брюшной полости у детей.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 23 ребенка 3-17 лет, находившихся в отделении интенсивной терапии по поводу тяжелых абдоминальных инфекций. В первую группу (n=12) входили дети, которые получали в послеоперационном периоде стандартную антибактериальную терапию – цефтриаксон, амикацин и метронидазол. Вторую группу (n=11) составили дети, получавшие монотерапию пиперациллин/тазобактамом.

**Результаты и обсуждение.** При проведении микробиологического исследования грамотрицательная флора составляла 75%. Чаще всего выделялись *Pseudomonas aeruginosa* (33%); клебсиелла (17%), -гемолитические стрептококки (17%), кишечная палочка, цитробактер, протей и энтерококк (по 8%). Большинство микроорганизмов были чувствительны к карбапенемам (80%) и к амикацину (80%). Чувствительность к цефалоспоринам была от 40 до 57%. Чувствительность к защищенным пенициллинам была низкой, кроме пиперациллина/тазобактама, к которому чувствительными оказались 85% микроорганизмов.

У детей первой группы средний срок пребывания в отделении интенсивной терапии составлял  $4,3 \pm 0,65$  дня, у второй группы -  $3,45 \pm 0,69$  дней ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов второй группы, необходимости в проведении экстракорпоральных методов детоксикации не возникло, тогда как в контрольной группе 2-м пациентам проводился дискретный плазмаферез. Изменение антибиотика на третий день лечения проводилась у 4-х пациентов первой группы и у одного пациента 2-й группы.

#### **Выводы.**

1. Использование пиперациллина/тазобактама (Тазпен) в качестве стартовой антибактериальной терапии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости в детском возрасте является теоретически и микробиологически обоснованным.

2. Монотерапия пиперациллин/тазобактамом (Тазпен) при тяжелых абдоминальных инфекциях у детей позволяет достичь лучших результатов лечения за счет уменьшения проявлений интоксикационного синдрома и сокращение срока пребывания ребенка в отделении интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости, дети, антибактериальная терапия

#### **SUMMARY**

#### **NEW POSSIBILITIES IN THE IMPROVEMENT OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF HARD ABDOMINAL INFECTIONS IN CHILDREN**

<sup>1</sup>Kurochkin M.Yu., <sup>1</sup>Davydova A.H., <sup>2</sup>Kapusta V.M.,  
<sup>2</sup>Kapustin S.A., <sup>1</sup>Horodkova Yu.V.

<sup>1</sup>Zaporizhzhya State Medical University

<sup>2</sup>Zaporizhsk city multidisciplinary children's hospital №5

**Introduction.** One of the directions of the antibacterial therapy of severe abdominal infections optimization is the use of new drugs that have a wide spectrum of antimicrobial activity.

**Purpose of the work.** To investigate the opportunities for antibacterial therapy improving in severe purulent inflammatory diseases of the abdominal cavity in children.

**Materials and methods.** The study involved 23 children aged 3-17 years who were in the intensive care unit for severe abdominal infections. The first group (n=12) included children who received standard antibacterial therapy in the postoperative period - ceftriaxone, amikacin and metronidazole. The second group (n=11) consisted of children who received monotherapy with piperacillin/tazobactam.

**Results and discussion.** When conducting a microbiological study, the gram-negative flora was 75%. The most common were *Pseudomonas aeruginosa* (33%); Klebsiella (17%), -hemolytic Streptococci (17%), *E. coli*, Cytrobacter, *Proteus* and *Enterococcus* (8% each). Most microorganisms were sensitive to carbapenems (80%) and to amikacin (80%). The sensitivity to cephalosporins was from 40 to 57%. Sensitivity to protected penicillins was low, except for piperacillin / tazobactam, which was found to be active against 85% of microorganisms.

In children of the first group, the average stay in OAIT and CD was  $4.3 \pm 0.65$  days, in the second group -  $3.45 \pm 0.69$  days ( $p < 0.05$ ). Among the patients of the second group, who received piperacillin/tazobactam as a starting antibacterial therapy, there was no need to perform extracorporeal methods of detoxification, whereas in the control group, two patients underwent discrete plasmapheresis. The change of antibiotic on the third day of treatment was carried out in 4 patients of the first group and in one patient of the 2nd group.

#### **Conclusions.**

1. The use of piperacillin/tazobactam (Tazpen) as a starting antibacterial therapy for severe purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity in childhood is theoretically and microbiologically justified.

2. Monotherapy Piperacillin/tazobactam (Tazpen) in severe abdominal infections in children allows to achieve better treatment results by decreasing the manifestations of intoxication syndrome and reducing the length of the child's stay in the intensive care department.

**Key words:** Purulent inflammatory diseases of the abdominal cavity, children, antibacterial therapy