

ПРИНЦИПИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ГНІЙНИХ ХІРУРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

**В.В. Данилейченко¹, О.О. Немченко¹, Я.А. Король², О.Б. Матвійчук²,
Р.Г. Шикун¹, Г.С. Лаврик¹**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹ Кафедра мікробіології, вірусології, імунології

² Кафедра хірургії та ендоскопії ФПДО

Реферат

Мета. Вивчення мікробного спектру, дослідження чутливості до антибіотиків клінічних штамів, виділених від осіб із гнійними хірургічними хворобами та обґрунтування основних принципів раціональної антибіотикотерапії.

Матеріал і методи. Клінічний матеріал забирали від пацієнтів, ургентно оперованих з приводу вторинного дифузного перитоніту на тлі гострого деструкційного апендициту, перфораційної виразки шлунка, перфораційного раку товстої кишки, травми живота із ушкодженням тонкої кишки, защемленої грижі із некрозом кишки та перфораційного дивертикуліту товстої кишки (n=150). Виділені чисті культури ідентифікували за морфологічними, культуральними, біохімічними та антигенними властивостями за загальними правилами. Визначення чутливості виділених штамів до сучасних антибактерійних препаратів 6 різних класів проводили диско-дифузійним методом.

Результати й обговорення. У 2010-2014 рр. на кафедрі мікробіології ЛНМУ ім. Данила Галицького досліджено 150 зразків клінічного матеріалу та виділено 176 штамів. У 20,2% спостерігали відсутність росту. У 17% виділили монокультуру. Часто виділяли мікробні асоціації, зокрема асоціацію із двох видів висівали у 38,4%, із трьох видів - у 9% із чотирьох видів - у 3,5%, із п'яти і більше видів - у 4,7%. У етіологічній структурі домінувала грамнегативна мікрофлора (69,2%) над грампозитивною (30,8%). Із врахуванням одержаних вислідів антибіотикотерапія пацієнтів була орієнтована на грамнегативну мікрофлору, передовсім - *Enterobacteriaceae*, а саме на *E.coli*, *Kl.pneumonia*, а також на *E.faecalis*. Найефективнішими засобами етіотропної терапії при інфекціях, спричинених бактеріями роду *Proteus* виявилися цефазолін, офлоксацин та левофлоксацин, *E.coli* - амікацин, цефазолін, цефепім та фторхінолони, *Kl.pneumonia* - цефтазидим, левофлоксацин та цефепім. Важкі інфекції, спричинені ентерококами, вимагали високих терапевтичних доз ампіциліну/амоксациліну за умови встановлення чутливості. Одними із основних збудників гнійно-запальних захворювань є стафілококи; із коагулазопозитивних - *S.aureus*, а з коагулазонегативних - *S.epidermidis* та *S.sarporhutyicus*. Найвищою антистафілококовою активністю вирізнялися цефалоспорины першого покоління, зокрема цефазолін та цефалотин. Однак, цефалоспорины третього та четвертого поколінь є стійкими до дії бета-лактамаз, що і обумовлює їх пріоритетне застосування.

Висновок. Моніторинг мікробного пейзажу черевної по-

рожнини та антибіотикорезистентності виділених штамів дасть змогу сформуванню лікарняний формуляр лікарських засобів, який буде визначати основні напрями антимікробної терапії.

Ключові слова: гнійні хірургічні хвороби черевної порожнини, спектр мікроорганізмів, принципи антибіотикотерапії

Abstract

PRINCIPLES OF ANTIBIOTIC THERAPY OF PURULENT SURGICAL DISEASES OF ABDOMINAL CAVITY

V.V. DANYLEYCHENKO, O.O. NEMCHENKO, Y.A. KOROL, O.B. MATVIYCHUK, R.G. SHYKULA, G.S. LAVRYK
The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Studying microbial spectrum, antibiotic susceptibility of clinical strains isolated from individuals with purulent surgical diseases, and explaining basic principles of rational antibiotic therapy.

Material and Methods. The clinical material taken from patients undergoing urgent surgery because of secondary diffuse peritonitis resulting from acute destructive appendicitis, perforating gastric ulcer, perforation of colon cancer, abdominal trauma with damage to the small intestine, strangulated hernia with bowel necrosis and perforation of the colon diverticulitis (n=150). Selected pure cultures were identified by morphological, cultural, biochemical and antigenic properties according to general rules. Determination of the sensitivity of isolates to antibiotics was conducted by disco - diffusion method. Sensitivity was defined to modern antibacterial preparations of 6 different classes.

Results and Discussion. In 2010 - 2014 at the Department of Microbiology in Lviv National Medical University of Danylo Halytsky 150 samples of clinical material were studied and 176 strains were isolated. In 20.2% the absence of growth was observed. In 17% monoculture was allocated. Microbial associations were often allocated, particularly association of two species in 38.4%; of the three species - in 9%; four species - 3.5%; more than five species - 4.7%. Gram-negative microflora dominated in the etiological structure (69.2%) over the Gram-positive microflora (30.8%). Taking into account the obtained data, antibiotic treatment of patients was focused on gram-negative microflora primarily - *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Kl.pneumonia* and *E. faecalis*. The most effective means of causal therapy in infections

caused by bacteria of the genus *Proteus* were cefazolin, ofloxacin and levofloxacin; *E. coli* - amikacin, cefazolin, cefepime and fluoroquinolones; *Kl.pneumonia* - ceftazidime, and cefepime levofloxacin. Serious infections caused by enterococci required high therapeutic doses of ampicillin / amoxicillin provided sensitivity assessment. Among the main activators of inflammatory diseases are staphylococci; with coagulase positive - *S.aureus*, and with coagulase negative- *S. epidermidis* and *S. saprophyticus*. The highest activity of antistaphylococcal activity was shown by the first generation of cephalosporins, including cefazolin and cefalotin. However, cephalosporins of the third and the fourth generations are resistant to beta - lactamases, which makes them a priority application.

Conclusions. Monitoring of the microbial landscape of abdominal cavity and antibiotic resistance of isolates will help to create a hospital form of medicines that will determine the main directions of antimicrobial therapy.

Keywords: purulent surgical diseases of the abdominal cavity, the spectrum of microorganisms, the principles of antibiotic therapy

Вступ

Гнійно-запальні інфекції у хірургічних стаціонарах є одними із грізних ускладнень операційних втручань і, незважаючи на певні успіхи в розвитку лікувально-діагностичних технологій і методів стаціонарного лікування хворих, залишаються актуальною та глобальною проблемою [1, 3, 8].

Збудники інфекцій в абдомінальній хірургії є відомими і досить докладно описані. Це - *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. [3,5,10].

Слід зазначити, що збудниками післяопераційних інфекцій можуть бути як типові нозокоміальні види, такі як *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., метицилінрезистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA), так і сапрофіти, які змінюють свій ареал внаслідок порушення анатомічних бар'єрів, запального, некротичного процесу, транслокації мікроорганізмів тощо. Таким чином йдеться про ендогенну інфекцію [10, 11, 12].

Основні шляхи профілактики таких інфекцій - це неспецифічні заходи, які включають вдосконалення техніки операційних втручань, зменшення травматичності та тривалості, надійний гемостаз, лікування супровідних захворювань та специфічні заходи - вплив на потенційних збудників інфекційних ускладнень шляхом застосування антисептиків та антимікробних препаратів [2, 4, 6, 7, 9].

Отже, основним орієнтиром ефективнос-

ті використання антибактерійних препаратів при гнійних хірургічних хворобах черевної порожнини можуть бути висліді динамічного спостереження за поширенням резистентних форм мікроорганізмів, в тому числі й сапрофітів, що циркулюють у лікарняних установах та поза ними.

Метою праці є вивчення мікробного спектру, дослідження чутливості до антибіотиків клінічних штамів, виділених від осіб із гнійними хірургічними хворобами та обґрунтування основних принципів раціональної антибіотикотерапії.

Матеріал і методи

Клінічний матеріал забирали від пацієнтів, ургентно оперованих з приводу вторинного дифузного перитоніту на тлі гострого деструкційного апендициту, перфораційної виразки шлунка, перфораційного раку товстої кишки, травми живота із ушкодженням тонкої кишки, защемленої грижі із некрозом кишки та перфораційного дивертикуліту товстої кишки (n=150).

Ексудат забирали з черевної порожнини двома стерильними ватними тампонами (один для виготовлення мазків, другий - для посіву) до обробки антисептичними засобами. Із дренажної трубки матеріал забирали шприцом. Ексудати з черевної порожнини забирали під час пункції або операції. Видалені при обробці рани шматочки тканин відбирали у стерильну чашку Петрі. Посів робили безпосередньо тампоном, яким забирали матеріал, на кров'яний агар, цукровий бульйон і в середовище Ендо.

Для приготування мазків матеріал забирали окремим тампоном. Мазки фарбували простим методом та за Грамом. Мікроскопія мазків дозволяла правильно вибрати напрям наступних досліджень.

Виділені чисті культури ідентифікували за морфологічними, культуральними, біохімічними та антигенними властивостями за загальними правилами.

Визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків проводили диско-дифузійним методом.

Чутливість визначено до сучасних антибактерійних препаратів 6 різних класів. Ступінь чутливості визначали згідно рекомендацій та вимог "Інструкції для медичного застосування дисків з антибіотиками для визначення чутливості

мікроорганізмів до лікарських засобів", а також за стандартами виробника.

Для статистичного опрацювання одержаних результатів досліджень використовували пакет програм STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Значущість різниці показників оцінювали з допомогою t-критерію Стьюдента. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних даних приймали $p < 0,05$.

Результати й обговорення

У 2010-2014 рр. на кафедрі мікробіології ЛНМУ ім. Данила Галицького досліджено 150 зразків клінічного матеріалу та виділено 176 штамів. У 20,2% спостерігали відсутність росту. У 17% виділили монокультуру. Часто виділяли мікробні асоціації, зокрема асоціацію із двох видів висівали у 38,4%, із трьох видів - у 9%, із чотирьох видів - у 3,5%, із п'яти і більше видів - у 4,7%.

У етіологічній структурі домінувала грам-негативна мікрофлора (69,2%) над грам-позитивною (30,8%). У табл. 1 наведено дані мікробного пейзажу мікрофлори, виділеної із черевної порожнини.

Із врахуванням одержаних даних антибіотикотерапія пацієнтів була орієнтована на грам-негативну мікрофлору, передовсім - Enterobacteriaceae, зокрема E.coli, Kl.pneumonia, а також - на E.faecalis. При виділенні збудника здійснювали етіотропну терапію або проводили

Таблиця 1

Мікробний спектр мікроорганізмів, виділених з черевної порожнини

Виділена культура	Частота виділення (%)
Відсутність росту	20,2
S.aureus	4,5
Staphylococcus spp.	6,2
E. faecalis	30,3
Streptococcus spp.	6,1
E. coli	31,2
Kl.pneumonia	11,5
Proteus spp.	6,0
Enterobacteriaceae	17,8
Ps. aeruginosa	1 3,8

корекцію за даними антибіотикограми.

Чутливість ентеробактерій до амінопеніцилінів та уреїдопеніцилінів може бути відносно невисокою, а природною чутливістю до цефалоспоринових наділені тільки E.coli та Proteus spp.

При підборі препаратів хінолонового ряду враховували існування перехресної резистентності між ципрофлоксацином, офлоксацином та левофлоксацином.

На рис. 1 зображено ефективність антимікробних препаратів щодо деяких представників родини Enterobacteriaceae.

Найбільш ефективними засобами етіотропної терапії при інфекціях, спричинених бактеріями роду Proteus, виявилися цефазолін, офлоксацин та левофлоксацин, E.coli - амікацин, цефазолін, цефепім та фторхінолони, Kl.pneumonia - цефтазидим, левофлоксацин та цефепім.

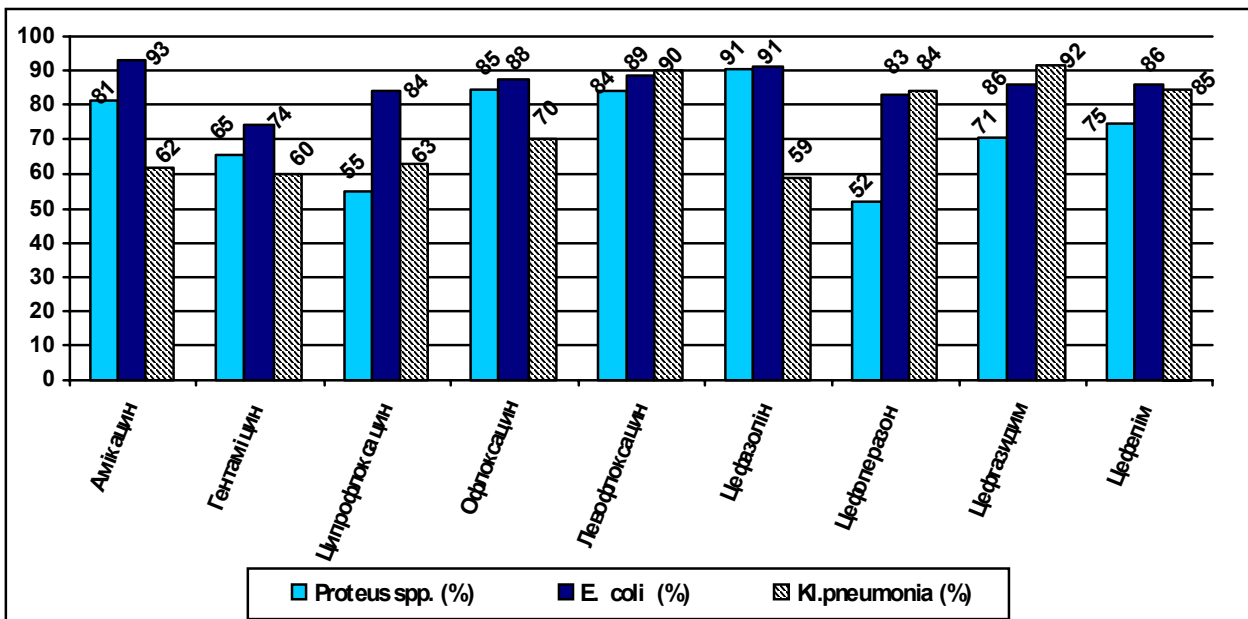


Рис. 1

Чутливість ентеробактерій до антибіотиків

Ентеробактерії здатні виробляти одночасно декілька різновидів аміноглікозидмодифікуючих ферментів і тому може виникати перехресна резистентність збудників до аміноглікозидів. Факт виявлення стійкості ентеробактерій до одного з аміноглікозидів не дозволяє передбачити стійкість до інших антибіотиків цієї групи.

Відомо, що природна стійкість ентеробактерій до цефалоспоринових третього покоління приблизно однакова. Водночас, штами, що продукують бета-лактамази розширеного спектру (ESBL), можуть мати відмінності за ступенем чутливості до цих препаратів. Найчастіше ESBL виявляють у клінічних штаммах ешерихій та клебсієл. Карбапенеми є здебільшого високоефективними щодо представників родини Enterobacteriaceae.

Ентерококи характеризуються природною резистентністю до багатьох антимікробних препаратів, зокрема до цефалоспоринових, аміноглікозидів, макролідів, що утруднює проведення раціональної антимікробної терапії. Ступінь ефективності антибіотиків щодо *E. faecalis* у наших дослідженнях була наступною: до амікацину виявились чутливими 31,0% штамів, до гентаміцину - 54,2; до пеніциліну - 55,4; ампіциліну - 77,1; амоксициліну - 77,6; оксациліну - 5,8; імпіпенему - 52,3; ципрофлоксацину - 34,0; офлоксацину - 44,3; ванкомицину - 85,8; цефазоліну - 20,3; цефоперазону - 28,4; цефепіму - 39,3; кларитромицину - 25,5. Важкі інфекції, що спричинені ентерококами, вимагають високих терапевтичних доз ампіциліну/амоксициліну за умови встановлення чутливості.

Досить часто збудниками гнійно-запальних захворювань є стафілококи; із коагулазопозитивних - *S. aureus*, а з коагулазонегативних - *S. epidermidis* та *S. saprophyticus*. Ці стафілококи ми виділяли як у монокультурі, так й у асоціаціях.

Для лікування ранових інфекцій, спричинених стафілококами, найчастіше використовуються бета-лактамі антибіотики - пеніциліни та цефалоспорины. Для виявлення механізмів резистентності стафілококів до цих антибіотиків визначають чутливість збудника до пеніциліну та оксациліну. На сьогодні більша кількість популяції стафілококів (до 98%) стійкі до пеніциліну, що найчастіше є пов'язане із продукцією бета-лактамаз. Резистентність стафілококів до оксациліну визначається декількома механізмами. Оксаци-

лінорезистентні стафілококи вирізняються мультирезистентністю до основних груп антибіотиків і створюють серйозні проблеми у лікуванні пацієнтів із стафілококовою інфекцією.

Ступінь ефективності антибіотиків щодо *S. aureus* у наших дослідженнях була наступною: до амікацину виявились чутливими 99,6% штамів, до гентаміцину - 89,0%; до пеніциліну - 6,4%; ампіциліну - 3,9%; амоксициліну - 15,7%; оксациліну - 75,2%; ципрофлоксацину - 94,0%; офлоксацину - 94,8%; ванкомицину - 99,9%; цефазоліну - 89,5%; цефамандолу - 98,0%; цефтріаксону - 95,8%; кларитромицину - 75,9%; лінезоліду - 99,9%.

Серед цефалоспоринових зберігається тенденція останніх років. Найвищою антистафілококовою активністю вирізняються цефалоспорины першого покоління, зокрема цефазолін та цефалотин. Активність препаратів другого та третього ряду дещо знижується. Проте, слід зазначити, що цефалоспорины третього та четвертого поколінь є стійкими до дії бета-лактамаз, що і обумовлює їх пріоритетне застосування.

Висновки

1. При важких інфекціях, спричинених представниками родини Enterobacteriaceae, для лікування слід обирати напівсинтетичні пеніциліни із інгібіторами бета-лактамаз, монобактами, цефалоспорины третього і четвертого поколінь, а також карбапенеми.
2. Для вибору антимікробного засобу емпіричної терапії необхідно обов'язково враховувати чутливість до даних препаратів представників роду *Staphylococcus*, як одних із найбільш вірогідних збудників гнійно-запальних процесів.
3. Моніторинг мікробного пейзажу черевної порожнини та антибіотикорезистентності виділених штамів дасть змогу сформулювати ефективний формуляр лікарських засобів, який буде визначати основні напрями антимікробної терапії.

Література

1. Bondarev V. Antibiotic therapy in treatment of patients with acute peritonitis / VI Bondarev, RV Bondarev // Kharkiv hirurgichna school. - 2006. - №1 (20). - S.195-197. Ukrainian (Бондарев В. И. Антибактериальная терапия в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом / В. И. Бондарев, Р. В. Бондарев // Харківська хірургічна школа. - 2006. - №1 (20). - С.195-197).

2. The choice of empirical therapy in the surgical treatment of destructive forms apedytsytu / BG Bezrodnyi, Surmasheva AV, AV Iovitsa Ukraine // Surgery. - 2011. - №1. - S.17-22. Ukrainian (Вибір емпіричної терапії при хірургічному лікуванні хворих на деструктивні форми апедициту / Б. Г. Безродний, О. В. Сурмашева, А. В. Іовіца // Хірургія України. - 2011. - №1. - С.17-22).
3. Viltanyuk OA, MO Village Characteristics of pathogens inflammatory processes of soft tissue and post-operative complications in patients generally - surgical hospital // Kharkiv surgical school. - 2012. - №2 (53). - S.84-88. Ukrainian (Вільцанюк О.А., Хуторянський М.О. Характеристика збудників гнійно-запальних процесів м'яких тканин та післяопераційних ускладнень у хворих загально - хірургічного стаціонару // Харківська хірургічна школа. - 2012. - №2 (53). - С.84-88.)
4. Minimally invasive intervention in the diagnosis and treatment of postoperative peritonitis / VN Bordakov, NY Blaha, DI boys // Proceedings of the XIV Congress of surgeons of the Republic of Belarus "Actual problems of surgery", Vitebsk, 11-12.11.2010. - S.149-150. Belarusian (Малоинвазивные вмешательства в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / В. Н. Бордаков, Н. Ю. Блахов, Д. И. Пацай // Материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь "Актуальные вопросы хирургии", Витебск, 11-12.11.2010. - С.149-150.)
5. The rationale of surgical tactics by studying the key factors affecting the outcome of treatment with extended ones peritonitis / KV Kostyuchenko, NE Rudnev, MP Eryshalov [et al.] // Fudnamentalnye research. - 2008. - №6. - S.82-83. Russian (Обоснование хирургической тактики путем изучения основных факторов, влияющих на исход лечения при распространённом перитоните / К. В. Костюченко, Н. Е. Руднев, М. П. Ерышалов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2008. - №6. - С.82-83.)
6. Peculiarities of bacterial peritonitis in complicated duodenal ulcer perforation / IV Kolosovych, PV Chemodanov, KN Zapolskohe [et al.] // Ukrainian Journal of Surgery. - 2011. - № 1 (10). - S.49-53. Ukrainian (Особливості перебігу бактеріального перитоніту при ускладнених перфорацією виразках дванадцятипалої кишки / І. В. Колосович, П. В. Чемоданов, К. М. Запольська [та ін.] // Український журнал хірургії. - 2011. - № 1 (10). - С.49-53.)
7. Salmanov AG Antibiotics in preventing pyo - inflammatory infections in surgery // Ukrainian journal Clinical and laboratory diagnosis. - 2009. - № 1. - С.4 - 9. Ukrainian (Салманов А.Г. Антибіотики у профілактиці гнійно - запальних інфекцій в хірургії // Український журнал клінічної та лабораторної діагностики. - 2009. - № 1. - С.4 - 9.)
8. Churpiy IK prevention of liver failure in patients with peritonitis / IK Churpiy // Materials of the XXII Congress of Surgeons of Ukraine, 02-05.06.2010. - Vol.2. - S.228-229. Ukrainian (Чурпій І. К. Профілактика печінкової недостатності у хворих з перитонітом / І. К. Чурпій // Матеріали XXII з'їзду хірургів України, 02-05.06.2010. - Т.2. - С.228-229.)
9. Evaluation of Mannheim peritonitis index and multiple organ failure score in patients with peritonitis / A. Y. Notash, J. Salimi, H. Rahimian [et al.] // Ind. J. Gastroenterol. - 2005. - vol.24. - P.197-200.
10. Winter V. Sepsis and multiple organ dysfunctions: pathophysiology and the topical concepts of treatment / V. Winter, E. Czeslick, A. Sablotzki // Анестезиология и реаниматология. - 2007. - №5. - С.66-72.