

УДК 616.381–002-022.369:579.83/88:615.015.8

СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ, ЩО ВИКЛИКАНИЙ ШПИТАЛЬНИМИ ШТАМАМИ БАКТЕРІЙ

Косілова О.Ю.

Харківський національний медичний університет

Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини і їх ускладнень. Останнім часом значно збільшилася кількість хворих на інфіковані форми панкреонекрозу, перфорацію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), травматичне uszkodження органів черевної порожнини та перитоніт різної етіології. Протягом останніх років летальність при цих патологічних процесах не мала чіткої тенденції та коливалася від 19 до 70% [1]. Важкими запальними та деструктивними ураженнями органів черевної порожнини є абдомінальні інфекційні захворювання, що часто обумовлюють розвиток некурабельного сепсису.

Інтраабдомінальні інфекції (IAI) у хірургічних стаціонарах, що надають ургентну допомогу, приблизно у 90% випадків мають позашпитальне походження. Для цих інфекцій притаманна поліетіологічність і з залученням як грамнегативних, так і грампозитивних анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Головним чином дуже часто виявляють змішану інфекцію, одним з компонентів якої є анаероби, представники групи *Bacteroides fragilis* і рідше - *Clostridium perfringens* [2,3,4].

Не дивлячись на досягнутий прогрес у невідкладній абдомінальній хірургії, збільшення можливостей діагностики та медикаментозної терапії, залучення нових медичних технологій, лікування перитоніту залишається складною й досі не вирішеною проблемою. Стабільно високі показники післяопераційної летальності (33-60%), значна кількість післяопераційних ускладнень потребують пошуку нових ефективних методів лікування [5-10]. Насамперед це пов'язано з поширенням нозокоміальних збудників, резистентних до антибактеріальних препаратів, що впливає як на клінічний перебіг, так і призводить до значного збільшення витрат коштів на лікування інфекції [11-12]. Зростання антибіотикорезистентності збудників нозокоміальних інфекцій є однією з найбільш серйозних проблем сучасної медицини. Від 25% до 30% випадків усіх госпіталізованих хворих, які отримують антибіотики, виявляють резистентні штами мікроорганізмів. Відомо, що резистентність збудників позашпитальної інфекції суттєво відрізняється в різних відділеннях одного й того ж стаціонару (навіть у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії різного профілю – терапевтичного, хірургічного, травматологічного) [13]. Зробити правильний вибір антимікробного препарату для лікування ускладнених гнійно-запальних захворювань досить складно, оскільки у

виникненні та розвитку цих процесів бере участь, як правило, не один вид мікроорганізму, а мікробні асоціації, що висвітлено в працях В.П. Яковлева та співавт. (2006), D.G. Armstrong и співавторів (1995). Резистентність до антимікробних препаратів впливає на ефективність лікування, що є актуальною проблемою для багатьох країн. Останнім часом у світі спостерігається підвищення антибіотикорезистентності штамів *Escherichia coli* (Gaynes R. et al., 2005; Lautenbach E. et al., 2005), які є одними з провідних збудників нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій (European Centre for Disease Prevention and Control, 2007; Салманов А.Г. та співавт., 2009). При цьому частота резистентності значно коливається в різних групах і класах антимікробних препаратів (European Centre for Disease Prevention and Control, 2007; 2008) [14]. Отже, ефективність початкової антибактеріальної терапії нозокоміальної гнійно-запальної інфекції, яка викликана *E.coli*, залежить від адекватності вибору антибіотика. Тому перевірка чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів обов'язкова. У доступній літературі присвячено поодинокі публікації щодо дослідження антибіотикорезистентності клінічних штамів *E.coli*, ізольованих у хірургічних стаціонарах України. Окрім того, отримані результати суттєво відрізняються. Можливо, це пов'язано з розбіжностями в тактиці застосування антибіотиків в Україні та інших країнах. У той же час тенденції у світі спрямовані на визначення антибіотикорезистентності на регіональному, національному та на міжнародному рівнях, на поглиблене дослідження механізмів її формування, зв'язку між використанням антибактеріальних препаратів (АБП) та розповсюдженням резистентних штамів. Також проводяться багатоцентрові епідеміологічні дослідження вивчення фармакодинаміки існуючих та нових АБП. [15]. В Україні багатоцентрові дослідження на державному рівні не впроваджено, тому визначити динаміку та масштаби поширення резистентності клінічних штамів *E.coli* можна тільки за даними мікробіологічних лабораторій хірургічних стаціонарів. Локальні дані є основою для створення формулярів раціональної емпіричної антибіотикотерапії. У зв'язку з істотним розширенням спектру збудників і зміною ролі деяких з них у виникненні, розвитку та розповсюдженні інфекцій, для практики більшої актуальності набувають питання щодо застосування адекватних методів і засобів виділення та точної ідентифікації збудника конкретного захворювання, а також коректних засобів етіотропної терапії та профілактики. Серед великої кількості проблем, що пов'язані із резистентністю до антибіотиків нозокоміальної (шпитальної) мікрофлори, найбільш суттєвими визначено:

- метицилінорезистентність, або, фактично, полірезистентність у *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- полірезистентність і панрезистентність у *Pseudomonas aeruginosa*;
- полірезистентність у ряді грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* spp. та ін.), яка обумовлена утворенням цими бактеріями β-лактамаз розширеного спектру (БЛРС) [16].

Не дивлячись на значний успіх клінічної мікробіології, етіотропна терапія на початковому етапі залишається емпіричною та, імовірно, залишиться в найближчому майбутньому. В основі схеми емпіричної терапії містяться дані про природну чутливість найбільш імовірних збудників мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП). Однак проблема значно ускладнюється розповсюдженням набутої резистентності як в позалікарняних, так і в госпітальних умовах. Під впливом АБП природний процес селекції серед мікроорганізмів, що циркулюють у популяції, проходить ряд уже відомих етапів. Окремими групами мікробіологів ізольовано поодинокі стійкі до будь-якого АБП мікроорганізми. Такі повідомлення привертають увагу спочатку тільки фахівців вузького профілю, які починають цілеспрямовано шукати подібні штами та вивчати біохімічні, а також генетичні механізми їх стійкості. Як правило, одночасно до процесу підключається фармацевтична індустрія, що починає пошук хімічних сполук, щоб подолати резистентність. Наступну стадію можна умовно назвати інкубаційним періодом, коли виділення стійких мікроорганізмів перестає бути виключним випадком та з'являються публікації про частоту розповсюдження резистентності. На жаль, широку аудиторію практичних лікарів це не цікавить, та загальне враження про високу ефективність АБП зберігається. На неефективність лікування звертають увагу, коли з'являються перші летальні випадки та важкі ускладнення. Застосування АБП при легкому перебігу інфекції, коли одужання можливе без лікування, не дає можливості якісно оцінити ефективність препарату, навіть при проведенні спеціальних досліджень. Тривалість цього періоду залежить від багатьох чинників та, загалом, мало передбачена. Лише тоді, коли частота розповсюдження резистентності перевищить критичний рівень, то стає очевидним, що АБП неефективний, і виникає необхідність у перегляді звичайних схем лікування. Загальною закономірністю є також той факт, що спочатку антибіотикорезистентність з'являється в госпітальних умовах, а потім розповсюджується на мікроорганізми, які циркулюють поза стінами стаціонарів. Після впровадження цефалоспоринів II-III поколінь у практику стійкість серед ентеробактерій практично не розвивалася. Однак уже на початку 80-х років з'явилися перші повідомлення про штами з плазмідною локалізацією детермінант стійкості до цих антибіотиків [17]. Досить швидко встановили, що ця стійкість обумовлена здатністю мікроорганізмів продукувати ферменти, які генетично пов'язані з бета-лактамазами широкого спектру (TEM-1 і SHV-1). Нові ферменти одержали назву бета-лактамаз розширеного спектру. Наявність у мікроорганізмі детермінанти стійкості до антибіотика далеко не завжди обумовлює клінічну невдачу лікування цим препаратом. Щодо мікроорганізмів, що виробляють БЛРС, найгостріше стоїть питання щодо можливості застосування цефалоспоринів III-IV поколінь для лікування відповідних інфекцій. Вирішення цього питання тісно пов'язане з проблемою розробки критеріїв чутливості грамнегативних мікроорганізмів

до бета-лактамних антибіотиків. Проблема антибіотикорезистентності в різних лікувальних установах має свої особливості, проте для будь-якого стаціонару найбільше значення мають пеніцилінрезистентні пневмококи, гемофільна паличка, метицилінрезистентні стафілококи, кишкові палички та клебсієли, що виробляють β -лактамази широкого спектру та полірезистентна синьогнійна паличка. Для підвищення ефективності антибактеріальної терапії перитонітів, які викликані нозокаміальними штамми, необхідний постійний мікробіологічний моніторинг за мікрофлорою в стаціонарі та скоординовані зусилля клініцистів і бактеріологів. Комбінована антибіотикотерапія на сьогодні є одним із засобів підвищення ефективності антимікробних препаратів. Сучасні уявлення про лікування перитоніту базуються на трьох основних принципах: 1) хірургічне втручання; 2) адекватна антибактеріальна терапія; 3) комплексна інтенсивна терапія.

За літературними даними, внесок антибіотикотерапії в зниження летальності хворих на перитоніт не перевищує 20%. Окрім цього, неадекватна та несвоєчасна антибактеріальна терапія може суттєво погіршити результати правильного оперативного лікування хворих. У зв'язку з поширенням резистентних штамів щорічно з'являється багато нових антибактеріальних препаратів. Велика кількість існуючих антибактеріальних препаратів іноді ускладнює вибір для лікування.

Основним критерієм вибору препарату залишається визначення чутливості ідентифікованого мікроорганізму. Проте в найближчу добу після операції лікар не має відомостей про антибіотикочутливість пацієнта. Тому терапію доводиться починати препаратами широкого спектру дії. Це так звана емпірична антибактеріальна терапія. Ця терапія припускає призначення антибіотиків ще до отримання результатів бактеріологічного підтвердження. Цілеспрямовану антибактеріальну терапію розпочинають тільки після ідентифікації збудника та призначають антибіотики вузького спектру дії. Однак причиною виникнення перитоніту є змішана мікрофлора грамнегативних і грампозитивних аеробів. При перитонітах близько 85% серед загальної кількості виявлених мікроорганізмів посідають ентеробактерії, представлені як монокультурою, так і в комбінації зі стафілококами, стрептококами, а іноді й ентерококами. За останні роки відсоткове співвідношення мікроорганізмів цієї групи змінювалось, але *Escherichia coli* і *Enterococcus* продовжують домінувати. Величезний експериментально-клінічний матеріал, який зібрано, свідчить про те, що перитоніт у більшості випадків викликає полівалентна аеробно-анаеробна мікробна флора кишкового походження. При цьому частота виявлення аеробних мікробів у чистому вигляді та в асоціаціях сягає 64-95,2%. В аеробній частині мікробного спектру домінують ентеробактерії. Рідше в розвитку перитоніту беруть участь інші представники аеробних мікроорганізмів - стафілококи, стрептококи, синьогнійна паличка, ентерококи. В анаеробній ланці мікробного пей-

зачу при перитоніті найчастіше (у 47,4-49,7% випадків) виявляються представники роду *Bacteroides*, серед яких превалує *B. fragilis*. У групі представників неклостридіальної анаеробної мікрофлори перитонеального ексудату рідше зустрічаються фузобактерії, пептококи, пептострептококи, еубактерії і вейлонели. Облігатні анаероби (клостридії) виявляються при перитоніті в 6-13% випадків [18,19].

За останнє десятиріччя чутливість мікробів до антибактеріальних препаратів істотно змінилася, зменшилася ефективність більшості лікарських речовин антимікробної дії, широкого використання. Вона достовірно знизилася в цефалоспоринів та аміноглікозидів 1-2-го покоління, перших генерацій лінкоцинів (лінкоміцину) і фторхінолонів, а також ряду інших препаратів, що традиційно застосовуються для лікування перитоніту [20].

Наявність абдомінального осередку полімікробної інфекції, швидке включення механізмів ендогенної транслокації мікроорганізмів та їх токсинів запускають реакцію системної запальної відповіді та ініціюють розвиток поліорганної недостатності. У зв'язку із цим основним завданням антибактеріальної терапії є етіотропний напрям, який блокує системну запальну реакцію на рівні медіаторів мікробного ушкодження. Виходячи з поліетиологічності інфекційного процесу при перитоніті, сучасні підходи до антибактеріальної терапії припускають поєднання кількох препаратів, з урахуванням їх фармакодинамічних особливостей. Разом з тим, незадовільні результати антибактеріальної терапії створюють необхідність пошуку більш альтернативних схем терапії.

Лікування післяопераційного перитоніту є складною та невирішеною проблемою для абдомінальної хірургії. Перед початком антибіотикотерапії в цих пацієнтів слід враховувати можливість попереднього застосування інших антибіотиків, з метою профілактики або як стартову терапію основного захворювання. У зв'язку із цим існує можливість заміщення чутливих мікроорганізмів на госпітальні штами з високою резистентністю до антибіотиків. У наслідок цього післяопераційний перитоніт має більш важкий перебіг і набагато складніше піддається лікуванню. Тільки точний бактеріологічний діагноз дозволяє призначити адекватну антибіотикотерапію [21-23].

Таким чином, при встановленні діагнозу та виборі тактики лікування при ІАІ слід урахувати такі важливі особливості, як поліетиологічність (у більшості випадків вдається виділити два та більше мікроорганізмів), виділення асоціацій аеробних та анаеробних мікроорганізмів, складність клінічної оцінки результатів мікробіологічного дослідження (виявлення провідного збудника). Окрім цього, виникає необхідність доступу до локальних даних про антибіотикорезистентність у зазначеному стаціонарі, що дозволяє правильно обрати вибір лікувальної тактики. Наведені дані узагальнені, спектр мікроорганізмів додатково визначається видом оперативного втручання, його тривалістю, терміном перебування пацієнта в стаціонарі перед операцією, іншими перерахованими

чинниками ризику, а також локальною картиною резистентності мікрофлори до антибіотиків.

Список літератури

1. Зубков М.Н. Клинико-фармакологическое обоснование применения ингибиторозащищенного цефалоспорины при тяжелых хирургических инфекциях [Текст]/ М.Н. Зубков // Фарматека.- 2003. № 15. С. 1-6.
2. Эффективность моксифлоксацина in vitro в отношении 900 аэробных и анаэробных изолятов у пациентов с инфекциями органов брюшной полости и с синдромом диабетической стопы [Текст]/ С.Е. Edmiston С.Е. Krepel G.R. Seabrook [et al.] // Antimicrob. Agents. Chemother. - 2004; № 48: P. 1012-16.
3. Blot S. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections [Text]/ S. Blot, J.J. De Waele // Drugs.-2005.-Vol.65, № 12.- P. 1611-1620.
4. Salivan S. Моксифлоксацин становится стандартным методом лечения осложненных инфекций [Текст]/ S. Salivan // Inpharma. - 2005; № 1472: P. 13-14.
5. Ашрафов Р.А. Дренирование и лаваж брюшной полости, декомпрессия и лаваж полых органов желудочно-кишечного тракта в лечении перитонита [Текст]/ Р.А. Ашрафов, М.И.Давыдов// Хирургия. - 2001. - № 2. - С. 56-58;
6. Гостищев В.К. Перитонит [Текст]// В.К.Гостищев, В.П.Сажин, А.П. Авдовенко. - М.: Медицина, 2002. - 240 С.;
7. Десятерик В.І. Діагностика та лікування перитоніту в умовах багатопрофільної лікарні [Текст]/ В.І. Десятерик, С.П. Міхно, С.Д. Аксентьев// Харківська хірургічна школа. - 2005. - № 11. - С. 27-29.;
8. Саенко В.Ф. Принципы комплексного лечения разлитого перитонита [Текст]/ В.Ф. Саенко, Л.С. Белянский// Клінічна хірургія. - 2003. - №4-5 - С. 35.;
9. Sedrak M. Simple fluid-column manometry to monitor for the development of abdominal compartment syndrome [Text] / M. Sedrak, K.Major, M. Wilson// Dowden Health Media. - 2002. - Vol. 58, № 5. - P. 227-22.;
10. Гнойный перитонит. Патопфизиология и лечение/ В.В. Бойко, И.А. Криворучко, В.В. Минухин и др. [Текст] / [под. ред А.Я.Цыганенко]. - Харьков: Контраст, 2002. - 280 С.
11. Horan T.C., Surveillance of nosocomial infections/ In: Mayhall C.G., editor. Hospital epidemiology and infection control [Text] / T.C Horan, R. Gaynes. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.- P. 1569-1702.
12. Levy S.B., Antibacterial resistance world-wide:causes, challenges and responses [Text] / S.B. Levy, B. Marshall // Nat Med. - 2004. - № 10, (Suppl 12). - S. 122-129.
13. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies [Text] / N. Namias, L. Samssan, D. Nino [et al.] // J. trauma. - 2000.- №49.- P. 638-645.

14. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008: [Text] / – Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2008. – p. 320. Режим доступа:
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf.
15. Сидоренко С.В. Исследование распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины [Текст] / С.В. Сидоренко // Инфекция и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 38- 41.
16. Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria [Text] / In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. - Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004. - P. 253-70.
17. Manual of Clinical Microbiology [Text] / P.R. Murray, E.I. Baron, I.H. Tenover, J.H. Tenover [et al.] // 8th ed. - Washington: ASM Press, 2003. – 421 p.
18. Hedberg M. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe [Text] / M. Hedberg, C.E. Nord // Clin. Microbiol. Infect. - 2003; № 9: P. 475-88.
19. Bosshard P.P. Turicibacter sangvinis gen. nov., sp. nov., a novel anaerobic [Text] / P.P. Bosshard, R. Zbinden, M. Altwegg // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. - 2002; № 52: P. 1263-66.
20. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация Pseudomonas spp. и сходных микроорганизмов [Текст] / М.Н. Зубков // Инф. антимикроб. терапия. – 2003. – Т.5, №1. – С. 4-15.
21. Антибактериальная терапия. /С.Н. Белоусова., С.Н. Козлова и др. [Текст] / [под ред. Л.С. Страчунского]. – М: 2000. – 270 С.
22. Characterization of Eubacterium-like strains isolated from oral infections [Text] / J. Downes, A. Mark, D.A. Spratt [et al.] // J. Med. Microbiol. - 2001; № 50: P 947-51.
23. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии [Текст] /С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев. - М., 2000. – 397 с.

УДК 616.381–002-022.369:579.83/88:615.015.8
СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ, ЯКИЙ ВИКЛИКАНИЙ ШПИТАЛЬНИМИ ШТАМАМИ БАКТЕРІЙ

Косілова О.Ю.

Наведені дані літератури про лікування хворих на перитоніт. Показана провідна роль E.coli в етіології нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій. Описані механізми та етапи формування антибіотикорезистентності, а також шляхи її подолання та ефективного лікування хворих на перитоніт.

Ключові слова: інтраабдомінальні інфекції, перитоніт, антибіотикорезистентність, E.coli.

УДК 616.381–002-022.369:579.83/88:615.015.8

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ВЫЗВАННОГО ГОСПИТАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ БАКТЕРИЙ
Косилова О.Ю.

Приведены данные литературы о лечении больных перитонитом. Показана ведущая роль E.coli в этиологии нозокомиальных гнойно – воспалительных инфекций. Описаны механизмы и этапы формирования антибиотикорезистентности, а также пути ее преодоления и эффективного лечения больных перитонитом.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибиотикорезистентность, E.coli.

UDC 616.381–002-022.369:579.83/88:615.015.8
MODERN METHODS OF TREATMENT OF PERITONITIS IS CAUSED BY HOSPITAL BACTERIA STRAINS

Kosilova O.J.

In this article modern literature data about peritonitis treatment are analyzed and direct etiological role of E.coli for nosocomial pyo-inflammation infections is determined. Modes sequence of antibiotic resistance formation are described and possible ways of effective treatment are presented.

Key words: intraabdominal infections, peritonitis, antibiotic resistance, E.coli.