А. М. Купченко

СХЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Важное значение в комплексном лечении распространенного перитонита имеет антибактериальная терапия. Для проведения эффективной антибактериальной терапии необходим постоянный мониторинг выделенной флоры, благодаря чему можно снизить процент неблагоприятных исходов лечения инфекций и повысить выживаемость пациентов. Спектр возбудителей распространенного перитонита и показатели чувствительности к антибактериальным препаратам постоянно изменяются. Поэтому целью исследования было создание схем эмпирической антибактериальной терапии с учетом различий в спектре возбудителей на различных уровнях поражения желудочно-кишечного тракта В результате работы были получены современные данные об этиологической структуре возбудителей распространенного перитонита, а также о спектре их резистентности к антибактериальным препаратам, наиболее часто используемым в многопрофильных стационарах Республики Беларусь при лечении пациентов с распространенным перитонитом. Предложены эффективные схемы эмпирической антибактериальной терапии в отношении наиболее часто выявляемых возбудителей распространенного перитонита на разных уровнях нарушения целостности желудочно-кишечного тракта. Использование эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии является предпосылкой улучшения результатов лечения пациентов и замедления роста развития устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: *распространенный перитонит, антибактериальная терапия, аэробная и анаэробная микрофлора, эмпирические схемы.*

РЕПОЗИТОРИЙ

A. M. Kupchenko

ANTIBACTERIAL THERAPY SCHEMES DEPENDING ON THE LEVEL OF INTEGRITY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE TREATMENT OF WIDESPREAD PERITONITIS

Antibacterial therapy in the complex treatment of widespread peritonitis is important. For effective antimicrobial therapy continuous monitoring of the selected flora is required, allowing you to reduce the percentage of adverse outcomes infections and increase the survival of patients. Range of causative agents of widespread peritonitis and indicators of sensitivity to antibacterial medicines are constantly changing. Therefore, the aim of the investigation was to create an empirical antimicrobial therapy, taking into account differences in the spectrum of pathogens at different levels of integrity of the gastrointestinal tract. As a result of the work modern data were obtained concerning the etiologic structure of causative agents of widespread peritonitis, as well as the range of their resistance to antibacterial drugs, most commonly used in multidisciplinary hospitals of the Republic of Belarus in the treatment of patients with widespread peritonitis. Effective schemes empiric antimicrobial therapy for the most commonly identified pathogens widespread peritonitis at different levels of the integrity of the gastrointestinal tract are offered. The use of effective schemes of empirical antibiotic therapy is a background for improving patient outcomes and growth slowdoun of pathogenic microorganisms resistance development to antimicrobial drugs.

Keywords: *widespread peritonitis, antibacterial therapy, aerobic and anaerobic microflora empirical schems.*

Несмотря на достигнутые значительные успехи в развитии хирургии, многие вопросы комплексного лечения распространенного перитонита остаются до конца не решенными. На протяжении многих лет летальность при данном заболевании, как главный критерий оценки эффективности лечения, остается высокой и во многом зависит от причины его возникновения, распространенности патологического процесса, а также возраста пациента, его иммунного статуса и других факторов. Летальность при перитоните колеблется в широком диапазоне от 18% до 63% [2, 5, 7, 10]. Наибольшее количество неблагоприятных исходов наблюдается при послеоперационном перитоните – от 45% до 92%, а при развитии полиорганной недостаточности достигает 85–90% [2, 7, 10].

В лечении распространенного перитонита основная роль принадлежит хирургическому вмешательству. Однако, наряду с адекватным хирургическим вмешательством важное значение в комплексном лечении распространенного перитонита имеет антибактериальная терапия. И хотя ее вклад в лечение пациентов с интраабдоминальной инфекцией не превышает 20%, неадекватная антибактериальная терапия в 2 раза увеличивает летальность при абдоминальном сепсисе [3, 8]. Также имеет значение время начала антибактериальной терапии. Отмечено, что летальность увеличивается на 7,6–8% в течение каждого часа ее задержки [6, 9]. Основным критерием выбора антибактериального препарата является спектр его противомикробной активности и чувствительность идентифицированного микроорганизма к нему. Однако, в большинстве случаев терапию приходится начинать эмпирически, без бактериологического подтверждения возбудителя. Эффективность назначаемого препарата сложно предсказуема, так как во многом зависит от спектра возбудителей, но не исключает влияния таких факторов как возраст, тяжесть течения заболевания, наличие сопутствующей патологии [1, 10, 11].

Наиболее часто в лечении распространенного перитонита используют следующие классы антибактериальных препаратов, которые активны в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробов: цефалоспорины II поколения (цефолексин, цефокситин), цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и цефепим), ингибитор-защищенные пенициллины широкого спектра (амоксициллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам и тикарциллин / клавуланат), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин и амикацин), карбапенемы (имипенем, меропенем и эртапенем), в иностранных источниках упоминаются тайгециклин и колистин [3, 4, 6, 8, 9]. Однако, ни один из антибактериальных препаратов в настоящее время не имеет активности против всего спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий – потенциальных возбудителей перитонита, особенно множественно-устойчивых *Acinetobacter spp., E. coli* и *Klebsiella spp.* с β-лактамазами расширенного спектра, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa*, метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* [9, 10, 11]. К наиболее активным антибактериальным препаратам против анаэробов относятся метронидазол, карбапенемы, ингибиторзащищенные пенициллины широкого спектра и моксифлоксацин. Многие исследователи считают нецелесообразным рутинно идентифицировать анаэробные микроорганизмы с учетом трудоемкости исследования и экономической эффективности. При подозрении на анаэробную или смешанную (аэробно-анаэробную) этиологию инфекционного процесса перечисленные препараты могут применяться эмпирически без предварительной оценки чувствительности, основываясь на опубликованных данных о характере восприимчивости при инфекциях определенной локализации [2, 3, 6].

Поэтому в большинстве случаев эффективность эмпирической антибактериальной терапии достигается путем различных вариантов комбинации препаратов [5, 8, 9, 10]. Отмечается, что комбинированная терапия адекватна в 97% случаев, а при монотерапии клиническая эффективность составляет 65% [8]. Начальное использование комбинированной терапии для инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, часто оправдывается расширением спектра антимикробной активности и использованием синергизма их действия. Однако, добавление второго антимикробного препарата против грамотрицательных микроорганизмов, которые восприимчивы к единственному средству, может привести к увеличению лекарственной устойчивости и присоединению грибковой инфекции, отрицательным воздействиям на организм пациента за счет увеличения нагрузки, связанной с метаболизмом или выведением препарата, и значительному росту стоимости лечения, связанной с приобретением, подготовкой и введением дополнительного препарата [1, 8]. Есть данные, что затраты на проведение комбинированной антибактериальной терапии значительно выше, чем затраты

Репозиторий БГМУ

на проведение монотерапии, независимо от клинического результата. Комбинированная терапия приводит к увеличению стоимости лечения приблизительно на 50% [7]. Существенное преимущество может быть получено с использованием простого антибиотического режима с одним средством, если оно эффективно (включая адекватную дозировку, интервал, и путь введения). Таким образом, выбор антибактериального препарата или его комбинации с точки зрения выгода/стоимость является значительной проблемой.

Существуют разные мнения в отношении длительности курсов и сроков отмены антибактериальных препаратов. По данным одних авторов предпочтительны короткие курсы, которые более экономически выгодны и не оказывают влияния на количество неблагоприятных исходов [2, 4]. В различных клинических испытаниях, оценивая эффективность и безопасность антимикробных режимов для хирургических интраабдоминальных инфекций, была выбрана «стандартная» продолжительность 5–7 дней. Пациенты, у которых сохраняются клинические признаки инфекции в конце 7 дней, должны быть оценены на остаточную инфекцию, наличие устойчивых микроорганизмов, неинфекционные причины воспаления и другие возможные причины неэффективности лечения, вместо того, чтобы просто продлить или расширить антимикробную терапию [1, 4, 8].

Спектр возбудителей распространенного перитонита и показатели чувствительности к антибактериальным препаратам постоянно изменяются. Кроме того, увеличивается количество микроорганизмов со сниженной чувствительностью к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения перитонита. В связи с этим крайне актуальна потребность в регулярных эпидемиологических исследованиях, которые диагностировали бы микроорганизмы в конкретном стационаре и определяли чувствительность к антибактериальным препаратам при разработке рекомендаций для антибактериальной терапии распространенного перитонита [4, 5, 10]. Далеко не все препараты, представленные в литературе и используемые в Европе и США, входят в Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. Поэтому особую важность приобретает разработка рекомендаций по современной рациональной антибактериальной терапии пациентов с распространенным перитонитом с учетом препаратов, доступных в хирургических отделениях лечебных учреждений Республики Беларусь [1, 3].

Целью исследования было создание схем эмпирической антибактериальной терапии с учетом различий в спектре возбудителей на различных уровнях поражения желудочно-кишечного тракта при лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Материалы и методы

Проведена идентификация аэробной и анаэробной микрофлоры и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам в перитонеальном экссудате 144 пациентов с распространенным перитонитом, проходивших лечение в хирургических отделениях УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2010–2014 гг. Идентификация аэробной и факультативной анаэробной микрофлоры проводилась с помощью тест – систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН», а определение чувствительности к антибактериальным препаратам – с помощью тест – систем «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН», разработанных в Витебском государственном медицинском университете. Группа состояла из 91 мужчины (63,2%) и 53 женщин (36,8%). Средний возраст пациентов – 56,63±18,22 года (от 18 до 92 лет). Пациенты трудоспособного возраста составляли 49,3% или 71 человек. Основными причинами развития распространенного перитонита были острый аппендицит (26,4%), прободная язва двенадцатиперстной кишки (24,3%) или желудка (13,9%), перфорация толстой (16,7%) и тонкой кишки (16%). С целью определения интегральной количественной оценки тяжести состояния пациентов при поступлении использовали шкалу APACHE II. Тяжесть состояния I-ой степени (6,40±1,94 баллов) наблюдалась в 43,06%, II-ой степени (14,26±2,51 баллов) – в 39,58%, III-ей степени (22,64±3,13 баллов) – в 17,36%. С целью оценки тяжести течения заболевания у пациентов интраоперационно определялся Мангеймский перитонеальный индекс (МПИ). Пациенты с I-ой степенью тяжести составили 33,33%, II-ой степенью – 48,61%, III-ей степенью – 18,06%. Средний балл МПИ при I-ой степени тяжести составил 15,14±2,42, II-ой степени – 23,48±2,68, III-ей степени – 33,31±2,64.

В зависимости от локализации нахождения источника перитонита на протяжении желудочно-кишечного тракта были выделены следующие уровни:

1-ый уровень – перитонит как осложнение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки – 59 пациентов;

2-ой уровень – перитонит как осложнение заболеваний тонкой кишки – 23 пациента;

3-ий уровень – перитонит как осложнение заболеваний толстой кишки – 62 пациента.

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с использованием электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0», «Excel» и «MedCalc 10.2.0.0». Использованы методы параметрической и непараметрической статистики (уровень достоверности $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании полученных нами данных о чувствительности микрофлоры, выделенной из экссудата брюшной полости пациентов с распространенным перитонитом, а также данных о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков составлены перечни антибактериальных препаратов, к которым высокочувствительны микроорганизмы, составляющие ведущую микрофлору и которые могут использоваться с целью проведения эмпирической антибактериальной терапии. Учитывались препараты, которые быстро создают минимальную подавляющую концентрацию в перитонеальном экссудате, имеют минимальное количество побочных эффектов и к которым чувствительность микроорганизмов составляла свыше 80%. Также учитывались доступность препаратов для лечебно-профилактического учреждения и стоимость лечения.

Характеристика сочетаний аэробной и анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта в зависимости от нозологии и времени поступления в стационар от начала заболевания представлена в таблице 1.

Репозиторий БГМУ

Таблица 1. **Варианты сочетаний аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта (n = 59)**

Варианты сочетаний микрофлоры	Причины распространенного перитонита			Время поступления в стационар от начала заболевания		
	Прободная язва желудка	Рак желудка	Прободная язва двенадцатиперстной кишки	До 6 часов	До 24 часов	Более 24 часов
Стерильный посев (n = 16)	2	–	14	7	5	4
Гр(+) аэробная флора (n = 17)	7	–	10	10	3	4
Гр(-) аэробная флора (n = 11)	5	1	5	3	5	3
Гр(+) и Гр(–) аэробная флора (n=3)	1	–	2	3	–	–
B. fragilis + Гр(+) аэробная флора (n = 5)	2	1	2	1	2	2
B. fragilis + Гр(–) аэробная флора (n = 7)	3	2	2	–	1	6
Итого	20	4	35	24	16	19

Как видно из таблицы 1, наиболее часто причиной распространенного перитонита на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта была прободная язва двенадцатиперстной кишки (59,3%) и желудка (33,9%). До 6 часов от начала заболевания поступили 24 пациента (40,7%), остальные поступили в течение суток (27,1%) и спустя 24 часа от начала заболевания (32,2%). У 16 пациентов (27,1%) патогенной микрофлоры в перитонеальном экссудате выявлено не было, а вероятность участия анаэробных бактерий в воспалении составляла 20,3% и зависела от длительности перитонита (в основном при поступлении более чем через 24 часа от начала заболевания). Наиболее часто в посевах перитонеального экссудата на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта определяли *E. coli* (34,04%) и представителей грамположительной аэробной микрофлоры: *Staphylococcus spp.* (23,4%), *Enterococcus spp.* (17,02%), *Streptococcus spp.* (10,6%), из представителей анаэробной микрофлоры только *B. fragilis* в 20,3%.

При этом наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали следующие антибактериальные препараты: имипенем (100%), амикацин (100%), цефотаксим (100%), цефтазидим (93,8%), цефепим (93,8%), меропенем (87,5%), офлоксацин (87,5%), моксифлоксацин (87,5%), норфлоксацин (87,5%), левофлоксацин (87,5%), ломефлоксацин (81,3%), цефтриаксон (81,3%). В отношении *Staphylococcus spp.* наибольшей активностью обладали ципрофлоксацин (100%), меропенем (81,8%), имипенем (81,8%), амикацин (81,8%), ванкомицин (81,8%), офлоксацин (81,8%). Микроорганизмы рода *Enterococ-cus spp.* обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: ампициллин, амоксициллин + клавуланат, цефалексин, цефтриаксон, имипенем, меропенем, амикацин, клиндамицин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин. Представители рода *Streptococcus spp.* были устойчивы к ампициллину, амоксициллин + клавуланату, доксициклину, хлорамфениколу, ванкомицину, диоксидину и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: цефалексин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, азтреонам, гентамицин, нетилмицин, амикацин, азитромицин, клиндамицин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, ко-тримоксазол.

Возбудители рода *Bacteroides spp.* на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были резистентны к пенициллину, амоксициллину, тикарциллину. Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали меропенем (100%), имипенем (100%), метронидазол (100%), моксифлоксацин (100%) и тикарциллин + клавуланат (100%).

Таким образом, при распространенном перитоните вследствие перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки наиболее вероятными возбудителями являются представители грамотрицательной и грамположительной аэробной микрофлоры. Для эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита на 1-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта при поступлении до 6 часов от начала заболевания предпочтительны следующие схемы:

- Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) в течение 5–7 дней;
- Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутривенно или цефтриаксон 1,0×2 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

При поступлении пациентов с прободной язвой желудка или двенадцатиперстной кишки через более чем 6 часов от начала заболевания в связи с возможным присоединением анаэробной микрофлоры назначается комбинированная антибактериальная терапия.

Препараты 1 ряда:

- Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;
- Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутривенно или цефтриаксон 1,0×2 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;
- Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0х3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней.

Препараты 2 ряда:

- Карбапенемы (имипенем 1,0×3 раза в сутки внутривенно или меропенем 1,0х3 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

При поступлении пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки спустя более 24 часов от начала заболевания или пациентов с раком желудка назначается монотерапия карбапенемами (имипенем 1,0×3 раза в сутки внутривенно или меропенем 1,0х3 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

Характеристика сочетаний аэробной и анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта в зависимости от нозологии и времени от начала заболевания представлена в таблице 2.

Репозиторий БГМУ

Таблица 2. **Варианты сочетаний аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта (n = 23)**

Варианты сочетаний микрофлоры	Причины распространенного перитонита				Время поступления в стационар от начала заболевания		
	Перфорация язвы тонкой кишки	Острая кишечная непрохо-димость	Травма тонкой кишки	Болезнь Крона	До 6 часов	До 24 часов	Более24 часов
Стерильный посев (n = 2)	2	–	–	–	1	–	1
Гр(+) аэробная флора (n = 1)	1	–	–	–	–	–	1
Гр(–) аэробная флора (n = 3)	1	–	1	1	–	1	2
Гр(+) и Гр(–) аэробная флора (n=1)	–	–	1	–	1	–	–
B. fragilis + Гр(+) аэробная флора (n = 2)	–	–	1	1	1	1	–
Анаэробная + Гр(–) аэробная флора (n = 12)	5	4	2	1	2	3	7
Анаэробная флора (n = 2)	–	–	1	1	–	–	2
Итого	9	4	6	4	5	5	13

Как видно из таблицы 2, наиболее частыми причинами распространенного перитонита на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта являются перфорация язвы тонкой кишки (39,1%), травма тонкой кишки (26,1%), болезнь Крона (17,4%) и острая кишечная непроходимость (17,4%). Большинство пациентов (56,5%) поступили в стационар спустя 24 часа от начала заболевания. При бактериологическом исследовании перитонеального экссудата на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта в 8,7% случаев патогенной микрофлоры не было выявлено, в посевах преобладала грамотрицательная микрофлора, участие анаэробов достигает 69,6%. Наиболее часто в посевах перитонеального экссудата на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта определяли грамотрицательную аэробную микрофлору, в основном представленную *E. coli* (65,2%), и их комбинацию с анаэробной микрофлорой, представленной *B. fragilis* (73,7%).

Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали: имипенем (93,3%), меропенем (80,0%), амикацин (80%), цефтазидим (80,0%), офлоксацин (80,0%), ципрофлоксацин (73,3%).

Возбудители рода *Bacteroides spp.* на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были резистентны к пенициллину, обладали низкой чувствительностью к тикарциллину (50,0%), моксифлоксацину (50,0%), амоксициллину (21,4%). Защищенные пенициллины были более эффективны: тикарциллин + клавуланат (78,6%), амоксициллин + клавуланат (71,4%). Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали меропенем (100%), имипенем (92,9%), клиндамицин (92,9%) и метронидазол (85,7%).

Таким образом, учитывая микробный пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам, препаратами выбора были антибиотики с выраженной активностью в отношении грамотрицательной флоры и обязательное включение в эмпирические схемы антианаэробных препаратов. Для эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита на 2-ом уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта предпочтительны следующие схемы:

Препараты 1 ряда:

➢ Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;

➢ Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 3–5 дней, затем перевод на ципрофлоксацин 0,5×2 раза в сутки внутрь и метронидазол 0,5×3 раза в сутки внутрь в течение 5–7 дней;

➢ Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней.

Препараты 2 ряда:

➢ Аминогликозиды (амикацин 0,5х3 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0х3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;

➢ Карбапенемы (имипенем 1,0х3 раза в сутки внутривенно или меропенем 1,0х3 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

При поступлении пациентов спустя более 24 часов от начала заболевания назначается монотерапия карбапенемами (имипенем 1,0×3 раза в сутки внутривенно или меропенем 1,0х3 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

Характеристика сочетаний аэробной и анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта в зависимости от нозологии и времени от начала заболевания представлена в таблице 3.

Таблица 3. **Варианты сочетаний аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта (n = 62)**

Варианты сочетаний микрофлоры	Причины распространенного перитонита			Время поступления в стационар от начала заболевания		
	Острый аппендицит	Перфорация толстой кишки	Рак толстой кишки	До 6 часов	До 24 часов	Более 24 часов
Стерильный посев (n = 0)	–	–	–	–	–	–
Гр(+) аэробная флора (n = 0)	–	–	–	–	–	–
Гр(-) аэробная флора (n = 7)	3	1	3	–	2	5
Гр(+) и Гр(–) аэробная флора (n = 0)	–	–	–	–	–	–
B. fragilis + Гр(+) аэробная флора (n = 9)	3	–	6	1	3	5
Анаэробная + Гр(–) аэробная флора (n = 35)	26	6	3	4	4	27
Анаэробная флора (n = 11)	6	3	2	–	2	9
Итого	38	10	14	5	11	46

Репозиторий БГМУ

Как видно из таблицы 3, причинами распространенного перитонита на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были острый аппендицит (61,3%), перфорация рака толстой кишки (22,6%) и перфорация толстой кишки нераковой этиологии (16,1%). При этом большинство пациентов (74,2%) обратились за медицинской помощью более, чем через 24 часа от начала заболевания. В посевах перитонеального экссудата преобладала смешанная микрофлора с доминированием анаэробного компонента, который достигал 88,7%.

В посевах перитонеального экссудата на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта чаще определялась грамотрицательная аэробная микрофлора, в основном представленная *E. coli* (55,3%) и *Klebsiella spp.* (16,1%), а также анаэробная микрофлора, представленная микроорганизмами рода *Bacteroides spp.* (58,3%), *Fusobacterium spp.* (8,3%) и *Eubacterium spp.* (8,3%).

Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали следующие антибактериальные препараты: имипенем (93,5%), амикацин (93,5%), меропенем (90,3%), цефтазидим (90,3%), цефотаксим (90,3%), моксифлоксацин (90,3%), ципрофлоксацин (83,9%), левофлоксацин (83,9%), норфлоксацин (83,9%), цефепим (87,1%), офлоксацин (80,6%). Наибольшей эффективностью в отношении *Klebsiella spp.* обладали ципрофлоксацин (100%), меропенем (88,9%), имипенем (88,9%), амикацин (88,9%).

Микроорганизмы рода *Bacteroides spp.* были резистентны к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: амоксициллину (21,4%), тикарциллину (21,4%), пенициллину (0%), а также хлорамфениколу (23,8%). Защищенные пенициллины были более эффективны: тикарциллин + клавуланат (66,7%), амоксициллин + клавуланат (59,5%). Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали карбапенемы: меропенем (100%), имипенем (100%) и метронидазол (95,2%). Выделенные штаммы *Fusobacterium spp.* и *Eubacterium spp.* имели низкую чувствительность к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: тикарциллину (33,3%), амоксициллину (33,3% и 16,7% соответственно), пенициллину (16,7% и 0% соответственно), а также к некоторым защищенным пенициллинам – амоксициллин + клавуланату (66,7% и 33,3% соответственно). Эффективными в отношении этих микроорганизмов были: меропенем (83,3% и 100% соответственно), имипенем (83,3% и 100% соответственно), моксифлоксацин (83,3%) и метронидазол (83,3%).

Учитывая микробный пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам для эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита на 3-ем уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта предпочтительны следующие схемы:

Препараты 1 ряда:

➢ Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0х3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;

➢ Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4×2 раза в сутки, внутривенно) + Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутримышечно или цефтриаксон 1,0×2 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 3–5 дней, затем перевод на ципрофлоксацин 0,5×2 раза в сутки внутрь и метронидазол 0,5×3 раза в сутки внутрь в течение 5–7 дней;

Препараты 2 ряда:

➢ Цефалоспорины III поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки внутримышечно) + Аминогликозиды (амикацин 0,5×3 раза в сутки внутривенно) + Метронидазол 0,5%-100,0×3 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 дней;

➢ Карбапенемы (имипенем 1,0×3 раза в сутки внутривенно или меропенем 1,0×3 раза в сутки внутривенно) в течение 5–7 дней.

Таким образом, большое значение в лечении распространенного перитонита имеет быстрая и достоверная лабораторная диагностика возбудителей и определение чувствительности выделенной микрофлоры к антимикробным препаратам, позволяющая разрабатывать схемы рациональной антибиотикотерапии. Использование эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии является предпосылкой улучшения результатов лечения пациентов и замедления роста развития устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Выводы

1. Получены современные данные об этиологической структуре возбудителей распространенного перитонита, а также о спектре резистентности к антибактериальным препаратам, наиболее часто используемым в многопрофильных стационарах Республики Беларусь при лечении пациентов с данной патологией.

2. Для проведения эффективной антибактериальной терапии необходим постоянный мониторинг патогенной микрофлоры, что будет способствовать снижению уровня неблагоприятных исходов лечения инфекций и повышению выживаемости пациентов.

3. Назначение препаратов эмпирическим путем следует рассматривать как обоснованное, так как в тяжелых случаях невозможно в течение нескольких часов идентифицировать возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам.

4. Предложены эффективные схемы эмпирической антибактериальной терапии в отношении наиболее часто выявляемых возбудителей распространенного перитонита на разных уровнях нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. *Булыгин, Г. В.,* Камзалакова Н. И. Возможности повышения эффективности терапии гнойной хирургической инфекции // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 65–71.

2. *Гостищев, В. К.,* Сажин, В. П., Авдовенко, А. Л. / Перитонит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 238с.

3. *Савельев, В. С.* Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда – М.:Т-Визит, 2003. – 240 с.

4. *Сажин, В. П.,* Бодрова, Н. Г., Климов, Д. Е. Антибиотикотерапия при гнойных хирургических заболеваниях органов брюшной полости и мягких тканей // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 4–9.

5. *Чернов, В. Н.,* Мареев, Д. В. Комплексное лечение больных абдоминальным сепсисом // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 44–47.

6. *Chow, A. W.* et al. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 11–37.

7. *Emmi, V.,* Sganga, G. Diagnosis of intra-abdominal infections: clinical findings and imaging // Infez. Med. – 2008. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 19–30.

Репозиторий БГМУ

8. *Mazuski, J. E.* Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections // Expert Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 8, № 17. – P. 2933–2945.

9. *Morel, J.* et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit // Crit. Care. – 2010. – 14:R225. http://ccforum.com/content/14/6/R225.

10. *Sartelli, M.* et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections // World J. Emerg. Surg. – 2013. – Vol. 8(1):3. Doi:10.1186/1749-7922-8-3.

11. *Seguin, P.* et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – Vol. 12. – P. 980–985.

Поступила 21.06.2017 г.