

Д.Э. Здзитовецкий, Ю.С. Винник, Т.Б. Сказка, Р.Н. Борисов

АНАЛИЗ АЭРОБНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

УДК 616.381-002:576.8.095.21

Проведено микробиологическое исследование перитонеального экссудата 147 больных с распространённого перитонита (РП) для оптимизации эмпирической антибактериальной терапии с целью изучения структуры и антибиотикорезистентности аэробных возбудителей РП.

Ключевые слова: распространённый перитонит, аэробная микрофлора, антибиотикорезистентность.

The microbiological research of peritoneal exudates of 147 patients with general peritonitis (GP) to study the structure and antibiotics resistance of aerobic causative agents of GP for the optimization of empirical antibacterial therapy was performed.

Keywords: general peritonitis, aerobic microflora, antibiotics resistance.

Введение. Несмотря на достаточный арсенал антимикробных препаратов, выбор адекватной антибактериальной терапии распространённого перитонита (РП) остается проблемой неотложной хирургии и интенсивной терапии [3, 4, 6, 9, 10]. Ранняя и адекватная эмпирическая антибактериальная терапия влияет на частоту осложнений у пациентов и смертность [5]. Как правило, отсроченная адекватная терапия уже не отражается на исходе заболевания. Это особенно актуально в интенсивной терапии послеоперационного перитонита и при этапном ведении брюшной полости [1]. Неадекватная стартовая антибактериальная терапия у этого контингента больных обусловлена, прежде всего, недостаточной информацией о спектре возбудителей РП в конкретном стационаре и их антибиотикорезистентности [1, 2].

Цель исследования: изучение структуры и антибиотикорезистентности аэробных возбудителей РП для оптимизации эмпирической антибактериальной терапии.

Материалы и методы исследования. Обследованы 147 больных с РП,

которые находились на лечении в отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии ОРИТ МУЗ «ГКБ №6 им. Н.С. Карповича» г. Красноярск. У всех больных РП во время первичной лапаротомии и последующих программных санаций брали перитонеальный экссудат для микробиологического исследования.

Идентификацию штаммов проводили традиционными методами. Определение чувствительности к антибиотикам осуществляли методом разведения в бульоне Мюллера–Хинтона в соответствии с рекомендациями и критериями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (CLSI/NCCLS) [8].

Для интерпретации чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона. Результаты определения чувствительности *P. aeruginosa* к полимиксину В интерпретировали согласно критериям SFM от 2003 [7].

При характеристике чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использовали общепринятые категории: чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использован термин «нечувствительные штаммы», объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.1» (StatSoft, USA). Описательная статистика представлена в виде процентных долей и

стандартной ошибки доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий χ^2 . При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У 78,9% (116/147) больных РП был осложнением острых воспалительных заболеваний и травмы органов брюшной полости (внебрюшинный перитонит). В 21,1% (31/147) случаев РП имел госпитальное происхождение и осложнял течение послеоперационного периода после плановых и экстренных операций на органах брюшной полости (послеоперационный перитонит). У 37,1% (43/116) больных с внебрюшинным РП и 77,4% (24/31) больных с госпитальным РП в связи с выраженностью воспалительного процесса проводились этапные санации брюшной полости.

У пациентов с внебрюшинным перитонитом этиологически значимые аэробные микроорганизмы были выявлены в 145 случаях (положительные посевы), при которых выделено 182 штамма аэробных возбудителей. В 77,9% (113/145) положительных посевов были обнаружены монокультуры микроорганизмов, а в 22,1% (32/145) случаев – микробные ассоциации. При этом на первичной операции и первой программной релапаротомии (ПР) ассоциации микроорганизмов встречались соответственно в 7,1 и 13,8% случаев, на третьей ПР – у 88,9%, а на четвертой программной санации – у всех пациентов.

При послеоперационном перитоните было выделено 129 штаммов аэробных микроорганизмов в 74 положительных посевах, из которых монокультуры составили 35,1%, микробные

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития РФ»: **ЗДЗИТОВЕЦКИЙ Дмитрий Эдуардович** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, zdz64@mail.ru, **ВИННИК Юрий Семенович** – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, yuvinnik@yandex.ru, **СКАЗКА Татьяна Борисовна** – зав. лаб. МУЗ «Городская клиническая больница №6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск; **БОРИСОВ Роман Николаевич** – врач-хирург, заочный аспирант, borisov@fliknet.ru.

ассоциации – 64,9%. Если воспалительный процесс в брюшной полости не удавалось купировать за 1-2 санации брюшной полости, то на 3-4 санациях инфекция была вызвана только ассоциациями микроорганизмов.

Всего было выделено 160 (51,4%) штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, 86 (27,7%) штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГБ) и 65 (20,9%) грамположительных возбудителей.

Выделение *E. coli* отмечено наиболее часто, как при внебольничных, так и при госпитальных перитонитах – 30,8 и 25,6% соответственно. Подобные результаты получены и для *Enterococcus* spp. – 15,4 и 14% соответственно. Значимо чаще при госпитальном перитоните выделялась *P.aeruginosa* – 17,8% по сравнению с внебольничным – 9,3% ($p=0,0276$), а также *Acinetobacter* spp. – 20,9 и 10,4% ($p=0,0102$) соответственно. Частота выделения *S.aureus* при внебольничном перитоните составила 7,1%, по сравнению с 4,7% – при госпитальном.

Как при внебольничном, так и при госпитальном перитоните, среди возбудителей преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*. Но если при внебольничном происхождении перитонита их доля в структуре возбудителей была достоверно выше, чем неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов: 57,7% (105/182) и 19,8 (36/182) соответственно ($p<0,001$), то при госпитальном перитоните доля проблемных возбудителей (*Acinetobacter* spp. и *P.aeruginosa*) возросла и не отличалась от семейства *Enterobacteriaceae* – 38,8 и 42,6% соответственно ($p=0,5263$).

Следует отметить, что при выборе этапного хирургического лечения внебольничного распространенного перитонита микробный пейзаж перитонеального экссудата менялся с каждой последующей программированной санацией. Если в бактериологических посевах перитонеального экссудата на первичной операции или первой программированной санации преобладали *E. coli* (39,6 и 30,3% соответственно), *Enterococcus* spp. (15,4 и 18,2%), *Proteus* spp. (8,8 и 6,1%), то на 3 – 4 санации в посевах преобладали *Acinetobacter* spp. (20,7 и 33,3% соответственно), *P.aeruginosa* (20 и 22,2%), *K.pneumoniae* (15 и 11,1%). На первичной операции соотношение семейства *Enterobacteriaceae* и НГБ составляло соответственно 69,2 и 7,7%, а на 2-4 программированной релапаротомии – 39,7 и 41,4%.

При госпитальном происхождении распространенного перитонита в случае программированного ведения брюшной полости подобной динамики микробного пейзажа перитонеального экссудата не наблюдалось.

Все выделенные штаммы семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли максимальную чувствительность к карбапенемам (имипенем, меропенем). Чувствительность штаммов выделенных при госпитальном перитоните была достоверно ниже чем при внебольничном к следующим антибактериальным препаратам: амикацину – 50,9 и 86,7% соответственно ($p<0,05$), амоксициллина/клавуланату – 20 и 44,8% ($p<0,05$), цефепиму – 67,3 и 87,6% ($p<0,05$), цефоперазону – 29,1 и 56,2% ($p<0,05$), цефотаксиму – 27,3 и 71,4% ($p<0,05$), ципрофлоксацину – 47,3 и 89,5% ($p<0,05$), гентамицину – 21,8 и 55,2% ($p<0,05$), пиперациллину – 17 и 41,9% ($p<0,05$). Наличие при внебольничном перитоните штаммов *Enterobacteriaceae* резистентных к большинству используемых антибиотиков объясняется прежде всего тем, что при проведении этапных санаций происходит смена внебольничных штаммов на госпитальные. В табл.1 представлена динамика чувствительности к антибиотикам наиболее часто встречающегося при РП представителя семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli*.

Согласно полученным данным, от первичной операции к 2-4 санациям брюшной полости произошло снижение чувствительности *E. coli* ко всем группам антибактериальных препаратов, кроме карбапенемов. Так, чувс-

ствительность снизилась со 100% до 80 к цефоперазону/сульбактаму; до 70 – к амикацину, цефтазидиму, цефепиму и пиперациллин/тазобактаму; до 50 – к цефтриаксону и ципрофлоксацину; до 40% – к цефотаксиму и гентамицину. Значительно возросло количество нечувствительных штаммов к амоксициллину/клавуланату и цефоперазону – с 13,9 и 11,1% соответственно до 70%.

Максимальную чувствительность НГБ сохраняли только к полимиксину В. Хорошая чувствительность штаммов выделенных как внебольничном, так и госпитальном перитонитах, сохранялась к имипенему – 91,7 и 92%, меропенему – 86,1 и 88% и цефоперазону/сульбактаму – 72,2 и 74% соответственно. К остальным исследуемым антибиотикам чувствительность сохранялась на уровне 50% и ниже.

Обращает на себя внимание низкая активность в отношении НГБ антибактериальных препаратов широко используемых для лечения тяжелых, в том числе и интраабдоминальных инфекций. Так, чувствительность микроорганизмов этого семейства выделенных при внебольничном и госпитальном перитоните составила соответственно к амикацину – 55,6 и 34%, цефепиму – 50 и 36%, цефтазидиму – 44,4 и 34%, ципрофлоксацину – 41,4 и 18%.

Также низкая активность в отношении этих возбудителей отмечается у ингибиторзащищенных пенициллинов: пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата: 44,4 и 52,9% при внебольничном, 38 и 56,5% при госпитальном распространенном перитоните соответственно.

Динамика чувствительности к антибиотикам штаммов *E. coli*, выделенных при этапном лечении внебольничного РП (%)

Антибиотик	Первичная операция (n=36)		1 ПР (n=10)		2-4 ПР (n=10)		Все операции (n=56)	
	P	±m	P	±m	P	±m	P	±m
Амикацин	100,0	0	100,0	0	70,0	14,5	94,6	7,1
Амоксициллин/Клавуланат	86,1	5,8	50,0	15,8	30,0	14,5	69,6	14,5
Ампициллин	44,4	8,3	30,0	14,5	20,0	12,6	37,5	15,3
Гентамицин	100,0	0	70,0	14,5	40,0	15,5	83,9	11,6
Имипенем	100,0	0	100,0	0	100,0	0	100,0	0
Меропенем	100,0	0	100,0	0	100,0	0	100,0	0
Пиперациллин	61,1	8,1	40,0	15,5	20,0	12,6	50,0	15,8
Пиперациллин/Тазобактам	100,0	0	90,0	9,5	70,0	14,5	92,9	8,1
Цефепим	100,0	0	90,0	9,5	70,0	14,5	92,9	8,1
Цефоперазон	88,9	5,2	60,0	15,5	30,0	14,5	73,2	14,0
Цефоперазон/Сульбактам	100,0	0	80,0	12,6	80,0	12,6	92,9	8,1
Цефотаксим	100,0	0	80,0	12,6	40,0	15,5	85,7	11,1
Цефтазидим	100,0	0	90,0	9,5	70,0	14,5	92,9	8,1
Цефтриаксон	100,0	0	80,0	12,6	50,0	15,8	87,5	10,5
Ципрофлоксацин	97,2	2,8	100,0	0	50,0	15,8	89,3	9,8

Примечание: n – количество штаммов *E. coli*.

Из всех антибиотиков, применяемых для лечения тяжелой абдоминальной инфекции, клинически значимой активностью против штаммов *Acinetobacter spp.* обладают эртапенем, имипенем, меропенем и сульперазон/сульбактам. В отношении исследованных штаммов *P.aeruginosa* наибольшей активностью отличается полимиксин В, но, к сожалению, этот антибиотик недоступен для использования в российских стационарах. Препаратами выбора для лечения внебольничного распространенного перитонита, вызванного синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперацillin/тазобактам, цефепим, цефтазидим и амикацин. В отношении госпитальных штаммов *P.aeruginosa* клинически значимую активность сохраняют только имипенем и меропенем.

Грамположительные микроорганизмы составили в общей структуре возбудителей распространенного перитонита 20,9 %. Всего было выделено 19 штаммов *Staphylococcus aureus* – 6,1% (19/311) от всех возбудителей распространенного перитонита. Частота выделения *S. aureus* при внебольничном и госпитальном перитоните составила соответственно 7,1 (13/182) и 4,7% (6/129). *Enterococcus spp.* выделялся достоверно чаще – 14,8% (46/311) ($p < 0,001$). Это было характерно как для внебольничного – 15,4 (28/182), так и для госпитального распространенного перитонита – 14% (18/129).

Все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* сохраняли максимальную чувствительность только к ванкомицину. Из 28 штаммов выделенных при внебольничном перитоните 78,6% сохраняли чувствительность к ампициллину, 67,9 – к ципрофлоксацину и гентамицину, 57,1% – к тетрациклину. Штаммы *Enterococcus spp.*, выделенные из перитонеального экссудата при госпитальном перитоните, были чувствительны к ампициллину в 66,7%, к ципрофлоксацину в 22,2, к гентамицину в 16,7, к тетрациклину в 27,8%

(рис.4.8.).

Из 13 идентифицированных при внебольничном перитоните штаммов *S.aureus* 4 были MRSA. Все штаммы MRSA при внебольничном перитоните были выделены из перитонеального экссудата взятого при программированной санации брюшной полости. При госпитальном перитоните частота MRSA составила 66,7% (4/6). Все штаммы MRSA сохраняли чувствительность к ванкомицину.

Выводы

1. При этапном лечении внебольничного РП с каждой последующей операцией происходит смещение микробного пейзажа перитонеального экссудата в сторону микробных ассоциаций и замещение внебольничных штаммов на антибиотикорезистентные госпитальные. При госпитальном (послеоперационном) РП подобной динамики не выявлено.

2. Данные, полученные в нашем исследовании, показывают, что *in vitro* наиболее активными препаратами при распространенных перитонитах вызванных нозокомиальной аэробной микрофлорой являются карбапенемы.

3. При назначении эмпирической антибактериальной терапии РП необходимо учитывать не только его происхождение (внебольничный или госпитальный), но и планируемый метод ведения брюшной полости.

4. Антибиотикорезистентность внебольничных и госпитальных штаммов НГ(-)Б в настоящее время является серьезной медицинской проблемой. В отношении НГ(-)Б клинически значимую активность сохраняют только имипенем и меропенем.

5. Микробиологическое исследование интраоперационного материала у больных с распространенным перитонитом является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной антибактериальной терапии, так и для прогноза и планировании антибактериальной терапии в будущем.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 168 с.

Abdominal surgical infection: clinical picture, diagnosis, antimicrobe therapy: practical guide / ed. V. S. Savelyev, B. R. Gelfand. – М.: Litterra, 2006. – 168 p.

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

Antibacterial therapy of abdominal surgical infection / ed. V. S. Savelyev, B. R. Gelfand. – М.: T-Vizit, 2003. – 240 p.

3. Микробиологическая структура перитонита / С. В. Сидоренко, Б. К. Шуркалин, Т. В. Попов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 15-17.

Microbiological structure of peritonitis / S. V. Sidorenko, B. K. Shurkalin, T. B. Popov [et al.] // Infections in surgery. – 2007. – № 1. – P.15-17.

4. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis / P. Augustin, N. Kermarrec, C. Muller-Serieys [et al.] // Crit Care. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 20.

5. Management of secondary peritonitis: our experience / A. Cavallaro, V. Catania, M. Cavallaro [et al.] // Ann Ital Chir. – 2008. – Vol. 79, № 4. – P. 255-260.

6. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study / S. P. Hawser, S. K. Bouchillon, D. J. Hoban, R. E. Badal // Int J Antimicrob Agents. – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 585-588.

7. Members of the SFM Antibigram Committee. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie report 2003 // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2003. – Vol. 21, № 4. – P. 364-391.

8. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. NCCLS, Wayne, PA.

9. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care / P. Seguin, Y. Fédon, B. Laviolle [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65. – P. 342-346.

10. Swenson B. R. Choosing antibiotics for intraabdominal infections: what do we mean by "high risk"? / B. R. Swenson, R. Metzger // Surgical infections. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 29-39.