

DOI: 10.26693/jmbs02.04.054
 УДК 617.55-022.7-06-08533 -035

Бойко В. В., Піга А. С.

ЕМПІРИЧНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНИХ ІНФЕКЦІЙ

Харківський національний медичний університет, кафедра хірургії №1

yaartyom888@gmail.com

Метою роботи було вивчення перебігу внутрішньочеревних інфекцій з урахуванням призначення сучасної емпіричної антибактеріальної терапії. Проаналізовано матеріали 27 пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями. Визначено, що частіше реєструвалася *E.coli* у поєднанні з стрептококами, стафілококами, ентерококами та *P.aeruginosa*. У всіх пацієнтів був перитоніт, у 22,2% розвинулися післяопераційні ускладнення незважаючи на призначення сучасної емпіричної терапії у комбінації цефалоспоринів або фторхінолонів з метронідазолом. Ускладнення реєструвалися у пацієнтів старше 60-річного віку з коморбідними станами. Автори вважають доцільним застосування міні-інвазивних технологій для лікування післяопераційних ускладнень, оскільки релапаротомії удорожжували лікування за рахунок додаткового призначення антибактеріальних засобів та тривалого перебування в хірургічному стаціонарі.

Ключові слова: інтраабдомінальні інфекції, ускладнення, антибактеріальна терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення та розробка методів діагностики та хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням міні-інвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № держ. реєстрації 0116U004991.

Вступ. Внутрішньочеревної інфекції виникають внаслідок порушення нормального бар'єру слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що дозволяє нормальній флорі кишечника потрапити до черевної порожнини, переважно колі формним бактеріям (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp.* і *Enterobacter spp.*) стрептококам, ентерококам та анаеробним бактеріям. Кишкова флора складається приблизно з 400 видів, але в середньому від чотирьох до шести видів є збудниками внутрішньочеревних інфекцій. Домінуючими ізолятами більшості є *Bacteroides fragilis* та *E. coli* [2, 3, 7, 8]. Існує безліч факторів, які сприяють цьому явищу,

включаючи обмежену здатність клінічних лабораторій ізолювати організми, а також здатність специфічних організмів викликати інфекцію. Експериментальні дослідження на тваринах щодо внутрішньочеревного сепсису показують, що як анаероби, так і коліформні бактерії, приймають участь у патогенезі, причому коліформні бактерії сприяють ранньому сепсису, а разом з анаеробами призводять до утворення абсцесів [1].

Призначення антибактеріальної терапії пов'язано з мікробіологічними змінами флори кишечника, а внутрішньочеревні інфекції в таких умовах більш схильні до залучення нозокоміальних патогенів, таких як *Pseudomonas aeruginosa* та інших стійких організмів. Існує думка, що ентерококи відіграють роль переважно при нозокоміальних, та, особливо, післяопераційних інфекцій [4, 9, 10]. Цільова антимікробна терапія призначається на підставі результатів дослідження культури та чутливості зразків. Більшість антибіотичних схем, що охоплюють коліформні і анаеробні бактерії, мають порівнянну ефективність [5, 6, 11]. В одному метааналізі оцінено 40 рандомізованих або квазі-рандомізованих контрольованих досліджень схем антибіотиків для лікування вторинного перитоніту у дорослих [11]. Всі антибіотики (16 різних порівняльних схем) показали еквівалентний клінічний успіх. Інший систематичний огляд виявив 16 досліджень, які порівнювали різноманітні схеми ускладнених внутрішньочеревних інфекцій, включаючи цефтріаксон плюс метронідазол, піперацилін-тазобактам, ертапенем, доріпенем, іпіпенем-циластатин, меропенем, цефтозозан-тазобактам плюс метронідазол і цефтазидим-авібамат і метронідазол. Клінічний успіх становив від 75% до 97%, і порівняльні препарати загалом були ефективні [5].

Мета дослідження: вивчити перебіг внутрішньочеревних інфекцій з урахуванням призначення сучасної емпіричної антибактеріальної терапії.

Об'єкт та методи дослідження. Проаналізовано матеріали 27 пацієнтів (19 чоловіків та 8 жінок) з внутрішньочеревними інфекціями віком від 19 до 84 років. Вивчалися клініко-анамнестичні дані, тривалість перебування в хірургічному стаціонарі,

виявлений спектр бактеріальної флори черевної порожнини, особливості призначення антибактеріальної терапії, ускладнення внутрішньочеревних інфекцій та повторні релапаротомії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Використовували непараметричні методи статистичної обробки матеріалу, визначали медіану (Me), мінімальні (min) та максимальні (max) значення. Для порівняння даних використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW) та метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «Excell for Windows», «Statistica 7.0 for Windows».

Результати дослідження та їх обговорення.

Спектр діагнозів внаслідок внутрішньочеревних інфекцій представлений таким чином: ус спайкова хвороба з перитонітом - 2 (7,4%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки з перфорацією виразки - 10 (37%), гострий гангренозно-перфоративний апендицит - 10 (37%), рак товстого кишечника з перитонітом - 5 (18,5%). Перебіг внутрішньочеревних інфекцій у всіх пацієнтів характеризувався розвитком перитоніту: серозного – 3 (11,1%), серозно-фібринозного – 4 (14,8%), гнійного – 10 (37,0%), фібринозно-гнійного - 10 (37,0%). А перебіг післяопераційного періоду характеризувався тим, що у 6 (22,2%) з 27 пацієнтів проведена релапаротомія внаслідок тяжкого перебігу та розвитку післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів: 4 пацієнта з перфоративною виразкою дванадцятипалої кишки і 2 пацієнта з раком товстого кишечника. Середній вік пацієнтів з релапаротомією склав 63 роки, що більше ніж в загальній когорті пацієнтів з перитонітом (MW test: $p = 0,0496$).

Супутні захворювання мали 10 (37,0%) пацієнтів: ішемічна хвороба серця (5); інфекційний гепатит (1); цукровий діабет 2 типу (1); ожиріння 3-4 ступеня (2); кахексія внаслідок алкоголізму (1), позагоспітальна пневмонія (1). Варто зазначити, що всі пацієнтів з внутрішньочеревними абсцесами та релапаротомією мали супутні захворювання.

Клінічна маніфестація внутрішньочеревних інфекцій почалася у 22 (81, 5%, $p = 0,0001$) пацієнтів у першу добу до надходження до хірургічного стаціонару. Медіаною (Me), мінімальним та максимальним значеннями часу від початку маніфестації до надходження були Me 12 (min - 1; max - 48) го-

дин. У пацієнтів, які потребували в подальшому релапаротомію - Me 7 (min - 3; max - 24) годин, що не відрізнялося від часу маніфестації захворювання загальної когорти.

Дорожняча лікування внутрішньочеревних інфекцій та їх ускладнення визначається не лише вартістю призначеної терапії та обраної хірургічної тактики, а й тривалістю перебування в хірургічному стаціонарі. Так, тривалість перебування в хірургічному стаціонарі загальної когорти пацієнтів з перитонітом склала 10 (min - 6; max - 33) днів; пацієнтів, які потребували релапаротомію – 15 (min - 9; max - 22) днів, що набагато більше (MW test: $p = 0,0217$).

Результати бактеріологічного дослідження вмісту черевної порожнини довели, що найчастішим агентами внутрішньочеревних інфекцій були сполучення флори - 23 хворих (85,7%, $p = 0,0001$). Монофлора висівалася у 4 (14,8%). Частіше за все зареєстровано *E.coli* – 19 (70,3%), разом з *Enterococcus (E.faecalis)* - 5 (18,5%). Грам-позитивна стафілококова флора зареєстрована у 5 (18,5%) пацієнтів: *St.epidirmidis* (1), *St.aureus* (2), їх сполучення у 2. Наявність сполучення ентеробактерій, ентерококів та стафілококів у випоті черевної порожнини було у 4 (14,8%) пацієнтів.

Грамнегативна флора, яка є частим збудником нозокоміальних інфекцій та має високу стійкість до антибіотиків (*P.aerugenosa*) реєструвалася у сполученні з іншими агентами у 4 (14,8%) пацієнтів.

Призначена емпірична антибактеріальна терапія націлена була на ймовірний збудник, а її тривалість залежала від клінічної позитивної динаміки (табл.).

Таблиця – Особливості емпіричної антибактеріальної терапії у пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями

Антибактеріальний засіб	Абс. (%)
Моноterapia – 6 (22,2%)	
Метронідазол	1 (3,7)
Цефтріаксон	1 (3,7)
Ципрофлоксацин	2 (7,4)
Моксифлоксацин	1 (3,7)
Цефоперазон	1 (7,4)
Біterapia – 17 (62,9%)	
Цефтріаксон+Метронідазол	3 (11,1)
Ципрофлоксацин+Метронідазол	13 (48,1)
Цефтазідім+Метронідазол	1 (3,7)
Комбіновані режими - 4 (14,8%)	
Моксифлоксацин + Цефтріаксон + Метронідазол	2 (7,4)
Ципрофлоксацин + Цефуросім + Метронідазол	2 (7,4)

Отже, з метою контролю над внутрішньочеревними інфекціями, які призводили до розвитку перитоніту, найчастіше емпірично призначалася бітерапія (62,9%, $p=0,0157$) у вигляді цефалоспоринів III покоління з метронідазолом або фторхінолонових антибіотиків II покоління і метронідазолу.

Чотири пацієнта внаслідок розвитку внутрішньочеревних абсцесів потребували релапаротомії та призначення додаткового антибіотика, причому два - фторхінолоновий антибіотик IV покоління.

Тривалість призначення антибактеріальної терапії залежала від розвитку післяопераційних ускладнень внутрішньочеревних інфекцій. Так, у пацієнтів з перитонітами тривалість антибактеріальної терапії склала 5 (min - 2; max - 7) днів, у пацієнтів з потребою в релапаротомії - 9 (min - 4; max - 12) днів (MW test: $p=0,0067$). Оpubліковані дані, які доводять, що інші практики так само, при позитивній клініко-лабораторній картині, обмежують антибактеріальну терапію до чотирьох-п'яти днів [11].

Ефективність такого короткого курсу антибактеріальної терапії була продемонстрована у дослідженні «Оптимізація перитонеальної інфекційної терапії» (STOP-IT), в якій 518 пацієнтам з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями випадково призначався фіксований курс антибіотиків протягом 4 ± 1 дня (експериментальна група) або антибіотиків до двох днів після розв'язання лихоманки, лейкоцитозу з максимальною тривалістю 10 днів антимікробної терапії (контрольна група) [3, 6]. Середня тривалість антибактеріальної терапії становила 4 дні в експериментальній групі проти 8 днів у

контрольній групі. Нагноєння післяопераційної рани, рецидивання внутрішньочеревних інфекцій або смерть спостерігалися однаково (21,8% в експериментальній групі та 22,3% в контрольній групі). Це дало змогу рекомендувати тривалість антибактеріальної терапії при контрольованих внутрішньочеревних інфекціях до 4-5 днів на рівні Grade 2B.

Висновки

1. У пацієнтів дорослого віку з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями тривалість антибактеріальної терапії в умовах хірургічного стаціонару склала у середньому 5 днів, що співпадає з рекомендованими.
2. Частіше за все пацієнтам емпірично призначалася бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом.
3. Післяопераційні ускладнення відбувалися у 22,2% пацієнтів старше 60 років із супутньою патологією.
4. Призначення антибактеріальних засобів у пацієнтів, які в подальшому потребували релапаротомії, відбувалося не пізніше 24 годин від початку клінічної маніфестації захворювань.
5. Варто більш широко використовувати мініінвазивні методики лікування післяопераційних ускладнень з метою підвищення якості життя та зменшення дорожнечі лікування.

Перспективи подальших досліджень стосуватимуться визначенню перебігу та особливостей лікування післяопераційних ускладнень внутрішньочеревних інфекцій з використанням мініінвазивних методик.

References

1. Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg.* 1978; 113: 853-7.
2. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, Cookson BT. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2490-5. DOI: 10.1128/JCM.00450-11.
3. Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3424-6. DOI: 10.1128/AAC.00463-13.
4. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 73-7. DOI: 10.1007/s10096-003-1078-0.
5. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 313. DOI: 10.1186/s12879-015-1054-1.
6. Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD. Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 1074-80. DOI: 10.1093/cid/cir664.
7. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008; 30: 868-83. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.019.
8. Sandra I. Berríos-Torres, Craig A. Umscheid, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, et al.. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152 (8): 784-91. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
9. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1996-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1411162.

10. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 2002; 89: 361-7. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02023.x
11. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr; 18 (2): CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2.

УДК 617.55-022.7-06-08533 -035

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ВНУТРИБРЮШНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Бойко В. В., Рига А. С.

Резюме. Целью работы было изучение течения внутрибрюшных инфекций с учетом назначения современной эмпирической антибактериальной терапии. Проанализированы материалы 27 пациентов с внутрибрюшными инфекциями. Определено, что чаще регистрировалась *E.coli* в сочетании со стрептококками, стафилококками, энтерококками и *P.aerugenosa*. У всех пациентов был перитонит, у 22,2% развились послеоперационные осложнения, несмотря на назначение современной эмпирической терапии в комбинации цефалоспоринов или фторхинолонов с метронидазолом. Осложнения регистрировались у пациентов старше 60-летнего возраста с коморбидными состояниями. Авторы считают целесообразным применение мини-инвазивных технологий для лечения послеоперационных осложнений, поскольку релапаротомия делает дороже лечение за счет дополнительного назначения антибактериальных средств и длительного пребывания в хирургическом стационаре.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, осложнения, антибактериальная терапия

UDC 617.55-022.7-06-08533 -035

Empirical Antibacterial Therapy of Complicated Intra-Abdominal Infections

Boiko V. V., Riga A. S.

Abstract. The purpose of the article is to determine the course of intraabdominal infections during the empirical antibacterial therapy.

Object and methods. The materials of 27 patients (19 men and 8 women) with intra-abdominal infections aged 19 to 84 years have been analyzed. Studied clinical and anamnesis data, duration of stay in the surgical hospital, revealed the spectrum of the bacterial flora of the abdominal cavity, features of the appointment of antibacterial therapy, complications of intra-abdominal infections and repeated relaparotomy. Non-parametric methods of statistical processing of material were carried out by means of the program "Statistica 7.0. for Windows".

Results. The spectrum of diagnoses due to intra-abdominal was following: adhesive disease - 2 (7.4%), duodenal ulcer with ulcer perforation - 10 (37%), acute gangrenous and perforative appendicitis - 10 (37%), colon cancer - 5 (18.5%). The course of intra-abdominal infections in all patients was characterized by the development of peritonitis: serous - 3 (11.1%), serous-fibrinous - 4 (14.8%), purulent - 10 (37.0%), fibrinous-purulent - 10 (37, 0%). The postoperative period was characterized in 6 (22.2%) of 27 patients of relaparotomy due to the severe course and development of postoperative intra-abdominal abscesses: 4 patients with perforated ulcers of 12 colon and 2 patients with colon cancer. The average age of patients with relaparotomy was 63 years, which is more than in the general cohort of patients with peritonitis. The 10 (37.0%) patients have had of concomitant diseases: coronary heart disease (5); infectious hepatitis (1); diabetes mellitus type 2 (1); obesity 3-4 degrees (2); cachexia due to alcoholism (1), community pneumonia (1). All patients with comorbid state developed intra-abdominal abscesses.

It should be noted that the clinical manifestation of intra-abdominal infections began in 22 (81, 5%) patients less than 24 hours before admission to a surgical hospital. The high cost of treating intra-abdominal infections and their complications is determined not only by the cost of the prescribed therapy and the chosen surgical tactics, but also by the length of stay in the surgical hospital. Thus, the duration of stay in a surgical hospital in the general cohort of patients with peritonitis was 10 (min - 6; max - 33) days; patients requiring relaparotomy - 15 (min - 9; max - 22) days, much more ($p = 0.0217$).

It was found out that *E.coli* was more often recorded in combination with *Streptococci*, *Staphylococci*, *Enterococci* and *P. aerugenosa*.

All patients had peritonitis, 22.2% developed postoperative complications. For 62.9% of patients, antibacterial treatment was applied in combination with cephalosporins or fluoroquinolones with metronidazole. Average duration of antibacterial therapy in patients with peritonitis was 5 days, in patients with postoperative complications – 9 days.

Complications were registered in patients older than 60 years of age with comorbid conditions.

Conclusion. The authors consider expedient to use mini-invasive technologies for the treatment of postoperative complications, taking into account that relaparotomy makes treatment more expensive due to the additional use of antibacterial agents and prolonged stay in the surgical hospital despite recommended antibacterial therapy.

Keywords: intra-abdominal infections, complications, antibacterial treatment.

Стаття надійшла 07.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування