

А.М. КУПЧЕНКО

АЭРОБНАЯ МИКРОФЛОРА В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Изучить в современных условиях этиологическую структуру и чувствительность к антибактериальным препаратам аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Материал и методы. С помощью разработанных тест-систем «ИД-ЭНТ» и «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ» на базе больницы скорой медицинской помощи г. Витебска проведены исследования перитонеального экссудата 92 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Определена патогенетическая значимость энтеробактерий и грамотрицательных аэробных микроорганизмов, их видовой состав, и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Результаты. Проведенные микробиологические исследования показали, что в большинстве случаев распространенный гнойный перитонит вызван смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой (73%), только анаэробные микроорганизмы были причиной перитонита в 14% случаев, только аэробные – в 13%. Среди выделенных 80 штаммов аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae*. Аэробный компонент микрофлоры перитонеального экссудата представлен *E. coli* – 53,75%, *Enterococcus spp.* – 10%, *Streptococcus spp.* – 8,75%, *Klebsiella spp.* – 10%, *Proteus spp.* – 5%, *Staphylococcus spp.* – 6,25%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6,25%. При изучении чувствительности основных возбудителей распространенного гнойного перитонита к антимикробным препаратам установлено наличие у подавляющего большинства штаммов множественной лекарственной устойчивости. Максимальным антибактериальным влиянием на аэробный компонент обладали карбапенемы (меропенем – 94,4% чувствительных микроорганизмов, имипенем – 88,7%), аминогликозиды III поколения (амикацин – 87,3%), фторхинолоны (моксифлоксацин – 87,3%, ципрофлоксацин – 84,5%, норфлоксацин – 83,1%), цефалоспорины IV поколения (цефепим – 80,3%).

Заключение. Полученные данные об этиологической структуре аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом будут способствовать созданию новых эффективных схем антибактериальной терапии, что позволит снизить летальность, а также улучшить фармакоэкономические результаты лечения данного заболевания.

Ключевые слова: *распространенный гнойный перитонит, антибактериальная терапия, аэробная микрофлора, тест-система.*

Objectives. To study the etiological structure and sensitivity of aerobic microorganisms of peritoneal exudate to antibacterial preparations in patients with generalized purulent peritonitis in regards to the current condition.

Methods. At Vitebsk Emergency Hospital the peritoneal exudate in 92 patients with generalized purulent peritonitis has been studied by the developed test systems "ID - ENT", "AB - ENTER", "AB - GRAM (-)", "AB - STAF", "AB - PSEUD". Pathogenetic significance of enterobacteria and Gram Negative Aerobic microorganisms as well as their species composition and sensitivity to antibacterial preparations has been defined.

Results. In the majority (73%) cases the conducted microbiological examination has manifested the generalized purulent peritonitis caused by mixed aerobic and anaerobic flora (only by anaerobes – in 14%, only aerobes – in 13%). The representatives of the genus *Enterobacteriaceae* have dominated among the isolated 80 strains of aerobic and facultative - anaerobic microorganisms. The aerobic microflora of peritoneal exudate components was represented by *E. coli* – 53,75%, *Enterococcus spp.* – 10%, *Streptococcus spp.* – 8,75%, *Klebsiella spp.* – 10%, *Proteus spp.* – 5%, *Staphylococcus spp.* – 6,25%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6,25%. In studying the sensitivity of main aerobic pathogens of generalized purulent peritonitis to antimicrobial agents the existence in the vast majority of strains of multiple drug resistance has been established. Carbapenems (meropenem – 94,4% of the sensitive microorganisms, imipenem – 88,7%), the third-generation aminoglycosides (amikacin – 87,3%), fluoroquinolones (moxifloxacin – 87,3%, ciprofloxacin – 84,5%, norfloxacin – 83,1%), the fourth generation cephalosporins (cefepime – 80,3%) exhibit maximal antibacterial effect on the aerobic component.

Conclusion. The obtained data concerning the etiological structure of aerobic microflora of peritoneal exudate in patients with generalized purulent peritonitis will assist in creating of new effective antibiotic therapy schemes available to reduce mortality rate and improve pharmacoeconomic treatment results of given morbidity.

Keywords: *generalized purulent peritonitis, antibacterial therapy, aerobic microflora, test-systems*

Novosti Khirurgii. 2014 Sep-Oct; Vol 22 (5): 568-574

The aerobic microflora in the etiological structure of generalized purulent peritonitis

A.M. Kupchenko

Введение

Перитонит как осложнение острых хирургических заболеваний встречается у 15–30% пациентов [1, 2, 3]. Несмотря на усовершенствование хирургических методов лечения, использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммуномодуляторов, интенсивной терапии, летальность при перитоните остается высокой, в среднем составляя 38–43%, а при развитии полиорганной недостаточности достигая 80–85% [1, 3, 4]. Как правило, летальные исходы обусловлены развитием полиорганной дисфункции вследствие генерализованной реакции организма в ответ на воспаление [4, 5].

Перитонит по своей этиологии является полимикробным заболеванием. В посевах перитонеального экссудата преобладает смешанная микрофлора грамотрицательных и грамположительных аэробов [6, 7, 8]. В ее структуре около 85% занимают энтеробактерии, представленные как монокультурой, так и в комбинации со стафилококками, стрептококками, а иногда и энтерококками [7, 9]. Неклостридиальные анаэробные бактерии в ассоциациях с аэробной флорой выделяются в 70–89% случаев, а только анаэробные – в 15–32,5% [6, 7]. Причем частота обнаружения анаэробной неклостридиальной микрофлоры коррелирует с длительностью заболевания. Из аэробных и факультативно-анаэробных бактерий чаще выделяются: *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*; из неспорообразующих анаэробных бактерий: *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* и др. [7, 9, 10]. В послеоперационном перитоните у пациентов, получавших антибиотики широкого спектра действия, этиологическими агентами являются госпитальные штаммы микроорганизмов с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, а также грибы рода *Candida* [11].

Высокая летальность и неудовлетворенность результатами лечения распространенного гнойного перитонита обуславливает необходимость поиска новых методов хирургического лечения и применения эффективных лекарственных средств для борьбы с инфекцией. Важное значение при этом приобретает антибактериальная терапия, которая во многом предопределяет успех лечения заболевания [3, 12].

Причины развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам

до конца не изучены, однако известно, что с увеличением продолжительности применения антибиотиков и эмпирическим подходом к лечению возрастает частота их устойчивых форм [13, 14]. Неудачи антибиотикотерапии связаны, прежде всего, с тем, что лечение проводится без учета чувствительности возбудителей к назначенному препарату, а также могут быть обусловлены неправильным выбором доз и методов введения лекарственных средств, поздним началом лечения, применением антибиотиков в заниженных дозах при комбинированной терапии, недостаточностью продолжительности курса [1, 12, 13].

Для проведения рациональной антибактериальной терапии необходимо точное и быстрое определение чувствительности патогенной микрофлоры к широкому спектру антибиотиков [10, 15, 16]. В связи с этим в настоящее время большое значение приобретает разработка новых методов диагностики микрофлоры при лечении перитонита с определением доминирующих возбудителей и прогнозированием их вероятной динамической смены. Это позволит значительно ускорить переход к избирательной этиотропной антибактериальной терапии и избежать неблагоприятных последствий длительного необоснованного применения антибиотиков широкого спектра действия. Проведение микробиологической диагностики инфекций и быстрое предоставление ее результатов (выделенный возбудитель и его чувствительность к антибиотикам) являются основными факторами, определяющими рациональный выбор и назначение адекватной антимикробной терапии.

Цель исследования. Изучить в современных условиях этиологическую структуру и чувствительность к антибактериальным препаратам аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом.

Материал и методы

Проведены микробиологические исследования перитонеального экссудата 92 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Все пациенты проходили лечение в хирургических отделениях УЗ «Больница скорой медицинской помощи г. Витебска» в период с 2010 по 2013 год.

Основными причинами развития распространенного гнойного перитонита были острый аппендицит (39,1%), прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка (25%), перфорация толстой (17,4%) и тон-

кой (12%) кишки, кишечная непроходимость (4,3%), гинекологические заболевания (1,1%), послеоперационный перитонит (1,1%). Мужчин было 53 (57,6%), женщин – 39 (42,4%). Средний возраст составил $56,5 \pm 10,3$ лет. Оценка тяжести заболевания определялась по шкале АРАСНЕ II и МРІ. I степень МРІ была у 33,4% пациентов, II степень – у 50,8%, III степень – у 15,8% пациентов. У 51,4% пациентов тяжесть состояния при поступлении по системе АРАСНЕ II была $6,15 \pm 1,32$ балла, у 38,3% пациентов – $15,62 \pm 2,16$ балла, у 10,3% – $22,67 \pm 1,65$ балла.

Идентификация аэробной микрофлоры перитонеального экссудата проводилась с помощью тест-системы «ИД-ЭНТ», определение чувствительности к антибактериальным препаратам с помощью тест-систем «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», разработанных в Витебском государственном медицинском университете. Определение видовой принадлежности грамотрицательных микроорганизмов проводилось в полужидкой среде после 18-24 ч инкубации. Инструментальный учет производился с помощью многоканального спектрофотометра АИФ М/340 и комплекс антибактериальный «КАН». Тест-системы для определения чувствительности позволяют одновременно определить чувствительность 4 микроорганизмов к 23 антимикробным препаратам, наиболее часто применяемым в Республике Беларусь.

Результаты

Проведенные исследования перитонеального экссудата 92 пациентов показали, что в 91,3% случаях были выявлены микроорганизмы, в 8,7% случаев посевы оказались стерильными. Наиболее часто распространенный гнойный перитонит был вызван смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой (73%), только анаэробные микроорганизмы были

причиной перитонита в 14% случаев, только аэробные – в 13%.

Среди выделенных 80 штаммов аэробных и факультативно – анаэробных микроорганизмов в качестве ассоциантов или самостоятельных возбудителей на первом месте находились представители семейства *Enterobacteriaceae*. Аэробный компонент микрофлоры перитонеального экссудата представлен *E. coli* – 53,75%, *Enterococcus spp.* – 10%, *Klebsiella spp.* – 10%, *Streptococcus spp.* – 8,75%, *Staphylococcus spp.* – 6,25%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6,25%, *Proteus spp.* – 5%. (рис. 1).

При определении чувствительности грамотрицательных аэробных микроорганизмов было установлено, что многие штаммы обладают множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам.

Представители семейства энтеробактерий *E. coli* обладали низкой чувствительностью к антибактериальным препаратам следующих групп: бета-лактамы – ампициллин (18,6%), амоксициллин-клавуланат (37,2%); линкозамиды – клиндамицин (28%).

Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* обладали антибактериальные препараты группы бета-лактамов: карбапенемы – меропенем (90,7%), имипенем (90,7%); цефалоспорины III-IV поколения – цефтазидим (83,7%), цефепим (83,7%), цефотаксим (79,1%), цефтриаксон (74,4%), а также аминогликозиды – амикацин (86%); фторхинолоны – моксифлоксацин (81,4%), левофлоксацин (79,1%), офлоксацин (76,7%), норфлоксацин (76,7% (рис. 2).

Наблюдалась низкая чувствительность возбудителей рода *Enterococcus spp.* к антибактериальным препаратам следующих групп: бета-лактамы – ампициллин (37,5%); цефалоспорины – цефтазидим (12,5%), цефепим (12,5%) и линкозамиды – клиндамицин (37,5%).

Наибольшей эффективностью в отношении *Enterococcus spp.* обладали антибактериаль-

Рис. 1. Виды аэробных микроорганизмов и частота их выделения в перитонеальном экссудате пациентов с распространенным гнойным перитонитом



ные препараты: аминогликозиды – амикацин (87,5%); цефалоспорины III поколения – цефтриаксон (87,5%); фторхинолоны – цiproфлоксацин (87,5%), левофлоксацин (87,5%), ломефлоксацин (87,5%), норфлоксацин (87,5%); монобактамы – азтреонам (87,5%) (рис. 3).

На *Klebsiella spp.* эффективно воздействовали фторхинолоны: цiproфлоксацин (87,5%) и карбапенемы: меропенем (100%), имипенем (87,5%) (рис. 4).

Стрептококки были чувствительны к следующим антибактериальным препаратам: фторхинолоны – моксифлоксацин (100%), цiproфлоксацин (85,7%), левофлоксацин (85,7%), норфлоксацин (85,7%); карбапенемы – меропенем (85,7%), имипенем (85,7%); цефалоспорины IV поколения – цефепим (85,7%).

Стафилококки обладали выраженной устойчивостью к бета-лактамам антибиотикам групп пенициллина – ампициллину и цефалоспорины – цефалексину, цефотаксиму, цефоперазону, цефтазидиму. Наибольшей

эффективностью в отношении *Staphylococcus spp.* обладали карбапенемы: меропенем (80%), имипенем (80%).

Микроорганизмы рода *Proteus spp.* были резистентны к ампициллину и амоксициллин-клавуланату и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: фторхинолоны – моксифлоксацин, цiproфлоксацин; карбапенемы – меропенем, имипенем; аминогликозиды – амикацин, а также к диоксидину.

Наблюдалась выраженная устойчивость *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам группы цефалоспорины: цефоперазону, цефотаксиму; к макролидам – азитромицину, а также к хлорамфениколу.

Наибольшей эффективностью в отношении *P. aeruginosa* обладали антибактериальные препараты: цефалоспорины IV поколения – цефепим; карбапенемы – меропенем, имипенем; фторхинолоны – цiproфлоксацин; аминогликозиды – амикацин, нетилмицин.

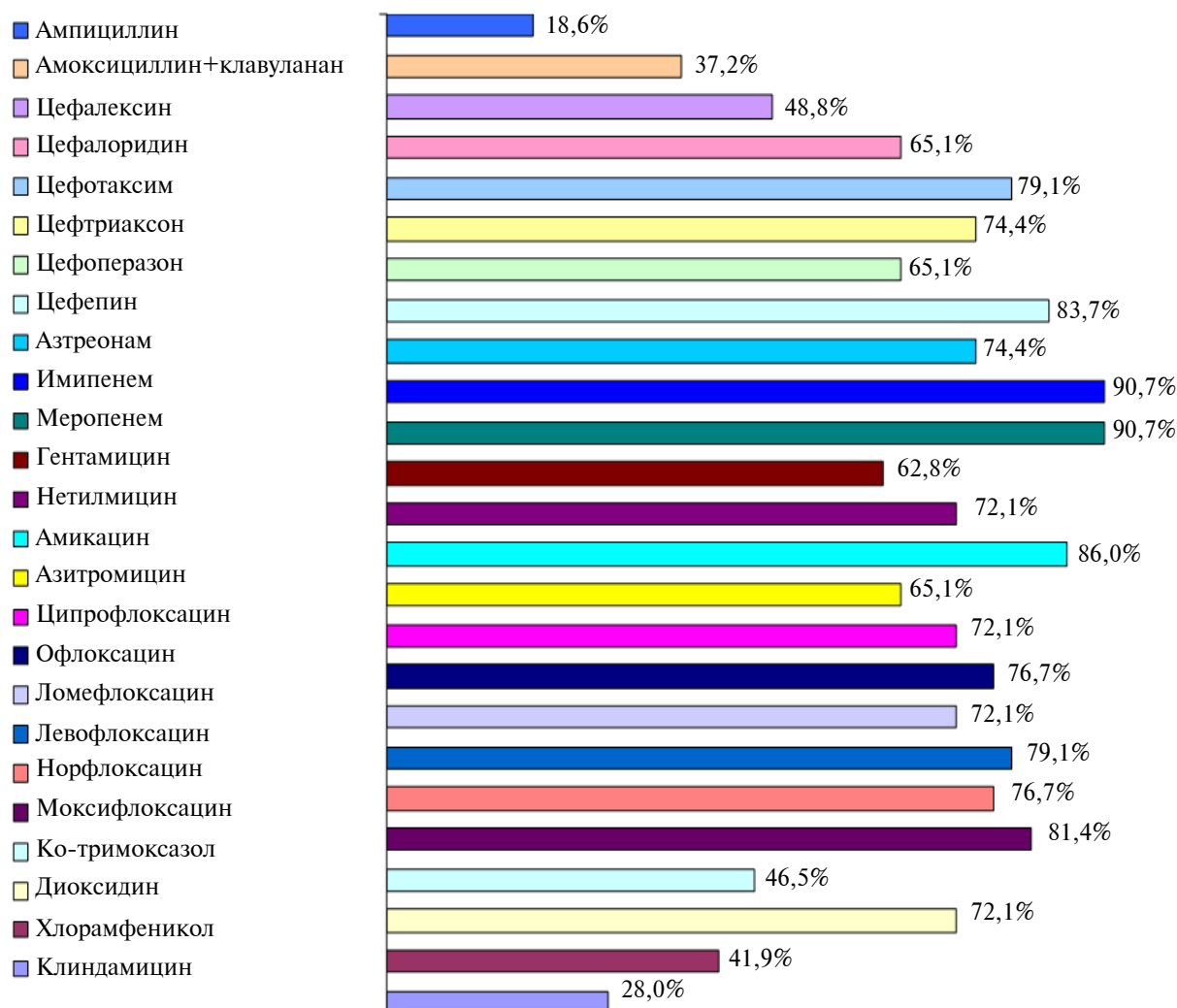


Рис. 2. Чувствительность *E. coli* к антибактериальным препаратам

Обсуждение

Высокая летальность при распространенном гнойном перитоните обусловлена, как правило, развитием полиорганной дисфункции вследствие генерализованной реакции организма в ответ на воспаление. Характер микрофлоры перитонеального экссудата зависит от уровня поражения желудочно-кишечного тракта и длительности заболевания. При этом чаще воспаление брюшины вызвано смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой (73% случаев), в 14% – только анаэробами, в 13% – только аэробами. При идентификации аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом наиболее значимы представители семейства энтеробактерий *E. coli*.

Для борьбы с инфекцией важное значение имеет антибактериальная терапия. Однако в результате исследования было установлено, что большинство микроорганизмов обладали множественной лекарственной устойчивостью

к антибактериальным препаратам. Выявлен значительный рост резистентности наиболее клинически значимых микроорганизмов к широко применяемым антибактериальным препаратам, что существенно снижает результативность их применения.

Проведение микробиологической диагностики и быстрое предоставление ее результатов (выделенный возбудитель и его чувствительность к антибиотикам) являются основными факторами, определяющими рациональный выбор и назначение адекватной антимикробной терапии. Этим требованиям отвечают тест-системы «ИД-ЭНТ» и «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ПСЕВ», разработанные в Витебском государственном медицинском университете. Данные тест-системы прошли клинические испытания в Республике Беларусь, внедрены в производство и характеризуются большим разнообразием антибиотиков, относительной дешевизной и быстротой определения чувствительности.

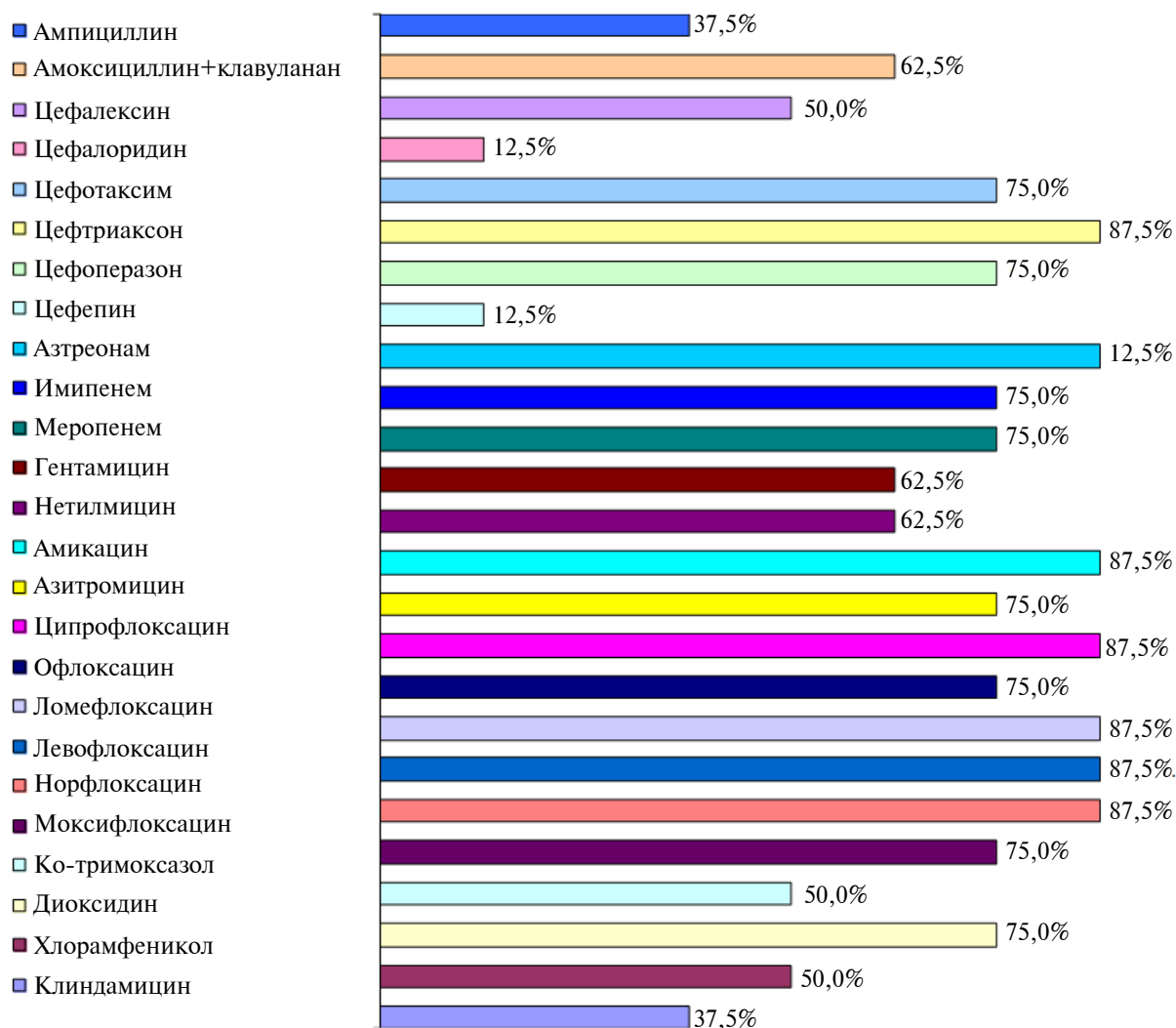
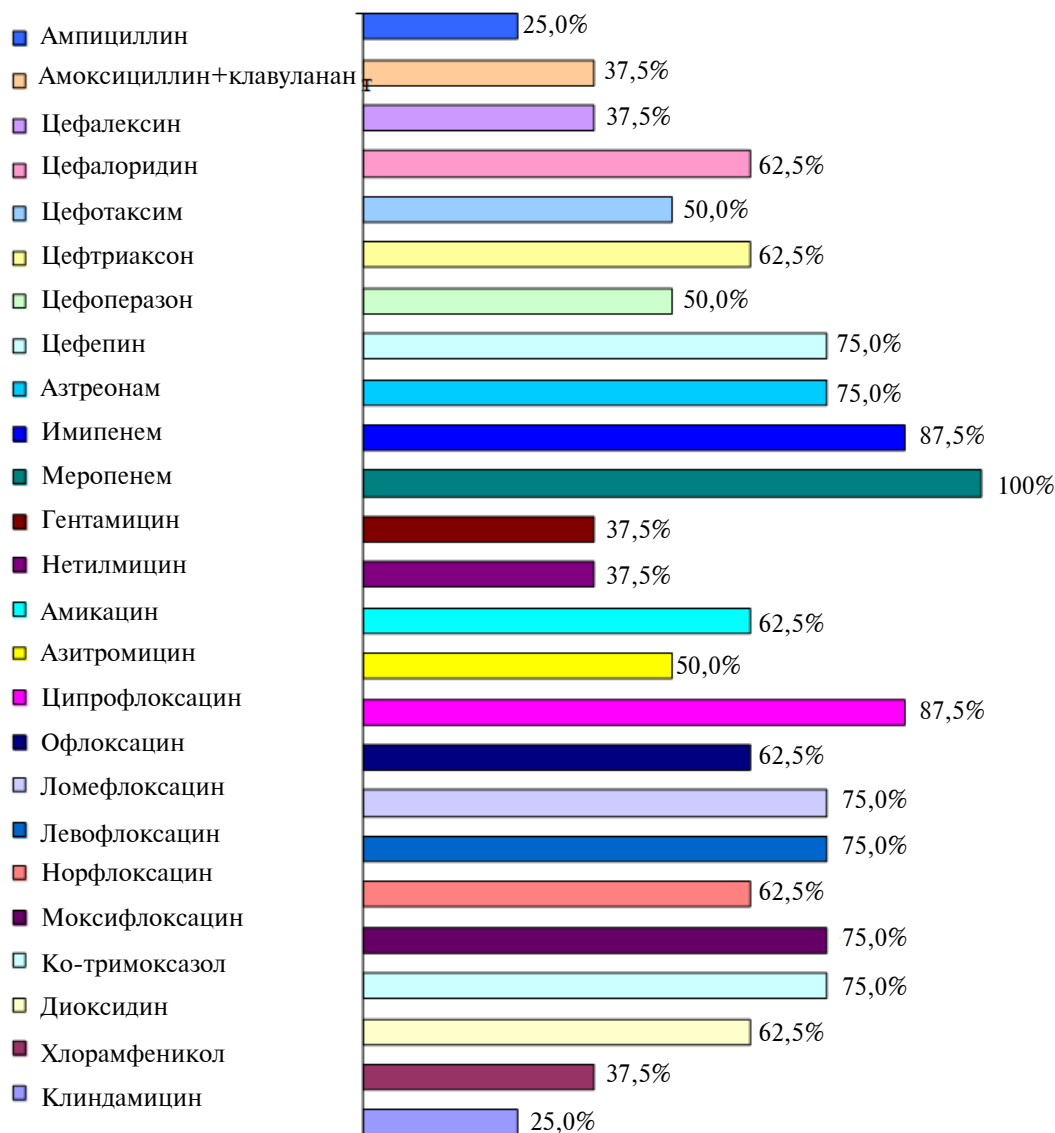


Рис. 3. Чувствительность *Enterococcus spp.* к антибактериальным препаратам

Рис. 4. Чувствительность *Klebsiella spp.* к антибактериальным препаратам

Заключение

Распространенный перитонит является полимикробной эндогенной инфекцией. Поскольку для выбора оптимальной антибактериальной терапии при лечении данного заболевания необходимо иметь информацию о возбудителе, быстрая идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам крайне важны.

Выявлен значительный рост резистентности наиболее клинически значимых микроорганизмов к широко применяемым антибактериальным препаратам. Отмечена крайне низкая или отсутствие чувствительности основных аэробных возбудителей распространенного гнойного перитонита к бета-лактамам антибиотикам (ампициллину, амоксициллин-

клавуланату), сульфаниламидным препаратам (ко-тримоксазолу), хлорамфениколу.

Снижение чувствительности аэробной микрофлоры к цефалоспорином II (цефалексин) и даже III поколения (цефоперазон), аминогликозидам I и II поколения (гентамицин, нетилмицин), тетрациклам (доксциклин), макролидам (азитромицин), линкозамидам (клиндамицин) существенно снижает результативность их применения.

Максимальным антибактериальным влиянием на аэробный компонент перитонеального экссудата обладают карбапенемы (меропенем – 94,4% чувствительных микроорганизмов, имипенем – 88,7%), аминогликозиды III поколения (амикацин – 87,3%), фторхинолоны (моксифлоксацин – 87,3%, ципрофлоксацин – 84,5%, норфлоксацин – 83,1%), цефалоспорины IV поколения (цефепим – 80,3%).

Полученные данные об этиологической структуре аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным гнойным перитонитом будут способствовать созданию новых эффективных схем антибактериальной терапии, что позволит снизить летальность, а также улучшить фармакоэкономические результаты лечения данного заболевания.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology, management and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective: observational multicenter study / R. Gauzit [et al.] // *Surg Infect.* – 2009 Apr. – Vol. 10, N 2. – P. 119–27.
2. Mazuski J. E. Intra-abdominal infections / J. E. Mazuski, J. S. Solomkin // *Surg Clin North Am.* – 2009 Apr. – Vol. 89, N 2. – P. 421–37.
3. Савельев В. С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия : практ. рук. / В. С. Савельев ; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литерра, 2006. – 168 с.
4. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis / F. Riché [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. R99.
5. Gao H. Bench-to-bedside review: Sepsis, severe sepsis, and septic shock – does the nature of the infecting organism matter? / H. Gao, T. W. Evans, S. J. Finney // *Crit Care.* – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 213.
6. Llewelyn M. J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology / M. J. Llewelyn, J. Cohen // *Clin Infect Dis.* – 2007 May 15. – Vol. 44, N 10. – P. 1343–48.
7. Микробиологическая структура перитонита / С. В. Сидоренко [и др.] // *Инфекции в хирургии.* – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 15–17.
8. The microbiology of postoperative peritonitis / A. Roehrborn [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2001 Nov 1. – Vol. 33, N 9. – P. 1513–19.
9. Gene-expression profiling of Gram-positive and Gram-negative sepsis in critically ill patients / B. M. Tang [et al.] // *Crit Care Med.* – 2008 Apr. – Vol. 36, N 4. – P. 1125–28.
10. Косинец В. А. Идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам основных возбудителей распространенного гнойного перитонита / В. А. Косинец // *Новости хирургии.* – 2012. – Т. 20, № 5. – С. 62–69.
11. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis / P. Montravers [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006 Mar. – Vol. 34, N 3. – P. 646–52.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
13. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy / P. Montravers [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 1996 Sep. – Vol. 23, N 3. – P. 486–94.
14. Антибиотикотерапия при гнойных хирургических заболеваниях органов брюшной полости и мягких тканей / В. П. Сажин [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* – 2010. – № 6. – С. 4–9.
15. Тест-системы «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР» для экспресс-оценки чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / А. Н. Косинец [и др.] // *Новости хирургии.* – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 2–8.
16. Тест-система «АБ-Грам(-)» для оценки чувствительности грамотрицательных бактерий к антибиотикам / А. Н. Косинец [и др.] // *Новости хирургии.* – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 57–64.

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
кафедра оперативной хирургии
и топографической анатомии,
тел. +375 33 675-48-62,
e-mail: anna.annushka75@mail.ru,
Купченко Анна Михайловна.

Сведения об авторах

Купченко А.М., старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анато-

мии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 12.05.2014 г.