

БІЛЯЄВА Ольга Олександрівна

д-р. мед. наук, професор,
Національний університет охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика
ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

КАРОЛЬ Іван Вікторович

канд. мед. наук,
Національний університет охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика,
зав. хірургічного відділення КНП «Броварська
багатопрофільна
клінічна лікарня»
ORCID ID: 0000-0003-3684-0127
Україна

Етіологія та раціональна антибіотикотерапія перитоніту

Однією з найскладніших проблем абдомінальної хірургії є лікування гострого перитоніту¹. При його прогресуванні часто розвивається абдомінальний сепсис – тяжке захворювання, яке зумовлене ушкодженням тканин та органів черевної порожнини і супроводжується вираженою запальною реакцією системного характеру, що призводить до розвитку синдрому поліорганної дисфункції². Летальність при розвитку цих патологічних станів різко зростає до 70–90 %, і, незважаючи на впровадження сучасних методик лікування, не має тенденції до зниження³. Адекватна інтенсивна, антибактеріальна та навіть імунна терапія, дотримання принципів «source» та «damage control» не завжди дозволяють стабілізувати стан пацієнта з тяжким перитонітом та досягнути його одужання⁴.

В патогенезі перитоніту, ускладненого абдомінальним сепсисом основна роль належить розладам мікроциркуляції та системного кровото-

- 1 Biliaieva OO, Karol IV. Suchasni aspekty prohnozuvannya perebihu hostroho perytonitu. Kharkivska khirurgichna shkola. 2022; 1 (112): 65 – 70. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.12>. [In Ukrainian]; Fomin PD, Matviichuk OB. Relaparotomiia pry perytoniti. Klinichna anatomiia ta operativna khirurgiia. 2014; 13 (1): 50 – 2. [In Ukrainian].
- 2 Polovyi VP, Polova SP, Solovei YuM, Solovei MM. Otsinka spontannoi ta indukovanoi lihandamy TLR2 i TLR4 produktii pro- i protyzapalnykh tsytokiniv u khvorykh na abdominalnyi sepsys. Shpytalna khirurgiia. 2020; 1: 34 – 9. DOI: 10.11603/2414-4533.2020.1.10734. [In Ukrainian].
- 3 Kryvoruchko AI, Zhukov VI, Povelichenko MS, Andreieshchev SA. Prohnostychna znachushchist pokaznykiv endohennoi intoksykatsii ta systemy monooksyhenazy na etapakh khirurgichnoho likuvannya khvorykh z pryvodu abdominalnogo sepsysu. Klinichna khirurgiia. 2014; 3: 5 – 9. [In Ukrainian]; Liashchenko PV. Likuvannia khirurgichnykh khvorykh na abdominalnyi sepsys. Shpytalna khirurgiia. 2013; 2: 88 – 9. [In Ukrainian].
- 4 Matviichuk OB. Prohnouzuvannya ryzyku rozvytku tretynnoho perytonitu. Shpytalna khirurgiia. 2017; 3: 24 – 9. DOI: 10.11603/2414-4533.2017.3.8007. [In Ukrainian].

ку, порушенню імунної реакції та детоксикаційних механізмів, розвитку ентеральної недостатності з транслокацією мікроорганізмів із кишечника та патологічного вогнища у вільну черевну порожнину і системний кровообіг. Для прогресування перитоніту важливу роль відіграють метаболічні порушення, які викликані лавиноподібною активацією прозапальних цитокінів, розладами гормональних систем та безпосередньою дією ендотоксинів мікроорганізмів⁵. При розвитку гострого перитоніту виникає зміна реактивності імунної системи та формування вторинного імунодефіциту⁶.

За останні роки характер мікрофлори при гострому перитоніті та абдомінальному сепсисі зазнав значних змін. Якщо раніше основними збудниками при цих захворюваннях були грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), то з впровадженням в практику потужних антибіотиків основне місце посіла грамнегативна мікрофлора (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* тощо). Також значну роль почали відігравати факультативні анаероби. Автори повідомляють, що в переважній більшості висівали мікробні асоціації (81,3 % випадків). Найчастішим представником були мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli* (48,6 %) і *P.vulgaris* (10,3 %)). Майже в третини пацієнтів (31,8 %) висівали неспороутворюючі грамнегативні анаероби – *Bacteroides* spp. і *Prevotella* spp. (15,9 %). Також в пацієнтів висівали умовно-патогенні мікроорганізми роду *Staphylococcus* (15,9 %), *Streptococcus* (12,1 %) та *Enterococcus* (13,1 %). Виділені мікроорганізми були найбільш чутливими до фторхінолонів, цефалоспоринів III–IV покоління та карбапенемів⁷.

Згідно з даними зарубіжних та вітчизняних авторів збудниками перитоніту є аеробно-анаеробні мікроорганізми кишкового походження. Тому, одним із провідних напрямків комплексного лікування перитоніту є проведення адекватної та повноцінної антибіотикотерапії з урахуванням чутливості патогенної мікрофлори. Автори повідомляють, що на

5 Kyfiak PV, Sydorhchuk RI, Khomko OY, Bilyk II, Romanchuk VV. Carbohydrates metabolism in abdominal sepsis. The Unity of Science. 2016 Aug; 118 – 121.

6 Kebkalo AB, Chanturidze AA, Tkachuk OV. Imunnyi dysbalans u patohenezi abdominalnoho sepsysu pry pervynnykh ta vtorynnykh abstseshakh pechinky. Osoblyvosti diahnostryky ta optymizatsiia kompleksnoho likuvannia. Vrachebnoe delo. 2018; 7-8: 44 – 9. DOI: 10.31640/JVD.7-8.2018(7). [In Ukrainian]; Savoliuk SI, Hudz MA, Zhmur AA. Dynamika imunnogo statusu khvorykh na hniinyi perytonit. Halytskyi likarskyi visnyk. 2016; 23 (3): 31 – 4. [In Ukrainian].

7 Deikalo IM, Makhnitskyi AV, Pryvrotskyi VM, Vasylyk MB. Kharakter mikroflory ta chutlyvist do antybiotykyv u khvorykh na hostryi abdominalnyi sepsys. Visnyk naukovykh doslidzhen. 2010; 4: 88 – 90. [In Ukrainian].

початковому етапі лікування хворих з гострим розповсюдженим перитонітом провідна роль належала грамнегативним збудникам (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) і неспороутворюючим анаеробам (*B.fragilis*). Тому, пацієнтам з першої доби лікування призначалися комбінації таких антибактеріальних препаратів, як цефалоспорины, аміноглікозиди, фторхінолони та метронідазоли. Надалі у хворих з тяжким перебігом захворювання збільшувалася кількість нозокоміальних штамів *E.coli*, *Paeruginosa*, *Enterobacter* spp. тощо з високою антибіотикорезистентністю. В цих випадках препаратами резерву були карбапенеми⁸.

При визначенні складу мікрофлори черевної порожнини у пацієнтів з перитонітом та абдомінальним сепсисом дослідники виявляли анаеробні та аеробні мікроорганізми. Серед мікробів з анаеробним типом метаболізму висівалися *Bacteroides*, *Prevotella* та *Clostridium*. З аеробних мікроорганізмів основними збудниками були *Escherichia* та інші умовно-патогенні ентеробактерії (*Klebsiella*, *Proteus*), а також *S.epidermidis*, *S.aureus*, *Paeruginosa*, *E.faecalis*. Найбільш чутливими анаеробні збудники (окрім *Clostridium*) були до метронідазолу, карбапенемів та фторхінолонів. Чутливість аеробів була високою до цефалоспоринов, фторхінолонів, карбапенемів та аміноглікозидів. Найбільш резистентними до антибіотиків були умовно-патогенні ентеробактерії⁹.

Дослідники повідомляють, що при перитоніті апендикулярного генезу у 71,1 % випадків висівається *Escherichia coli* в монокультури та асоціаціях з *S.aureus* та *S.epidermidis* (у 28,0 % випадків). Виявлені мікроорганізми були чутливими до цефалоспоринов III покоління, фторхінолонів IV покоління та карбапенемів і стійкими до антибіотиків груп пеніцилінів, аміноглікозидів, лінкозамідів, глікопептидів, оксазолідинонів¹⁰.

За даними інших дослідників при гострому деструктивному панкреатиті для формування абдомінального сепсису вирішальну роль відіграють умовно-патогенні ешерихії (*E.coli*) та стафілококи (*S.aureus*)¹¹.

8 Huzenko BV. Zastosuvannya ratsionalnoi antybiotyoterapii v likuvanni vtorynnoho rozpozviudzenoho perytonitu. V: Zbirnyk naukovykh robot XXIV zizdu khirurhiv Ukrainy, prysviachenoho 100-richchiu z dnia narodzhennia akademika O. O. Shalimova; 2018 Veres. 26–28; Kyiv; 2018, s. 246. [In Ukrainian].

9 Kulachek FH, Sydoruk RI, Moroz OM, Polianskyi OI, Bilyk II, Plehutsa OM ta in. Vybir antymikrobykh preparativ u likuvanni abdominalnoho sepsysu In vitro. Shpytalna khirurhiia. 2008; 1: 51 – 5. [In Ukrainian].

10 Kvit AD, Bochar VT. Kliniko-mikrobiolohichni aspekty likuvannya patsientiv z hostryim uskladnenym apendytsytom. Khirurhiia Ukrainy. 2015; 2: 37 – 41. [In Ukrainian].

11 Sydoruk RI, Khomko OI, Karliichuk OO, Khomko BO, Kucherian HS, Padynych YuM. Mikroflora tkanyny pidshlunkovoi zalozy, vmistu ocherevyynnoi porozhnyyny (cheptsevoi sumky) ta peryferychnoi krovi khvorykh na destruktivnyi pankreatyt: formuvannya abdominalnoho sepsysu. Halytskyi likarskyi visnyk. 2016; 23 (3): 40 – 1. [In Ukrainian].

Автори, що досліджували мікрофлору черевної порожнини при жовчному перитоніті встановили, що провідними його збудниками є умовно-патогенні мікроорганізми: *E.coli*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*, *E.faecalis*. При цьому важливим фактором є те, що за місцевих форм гострого жовчного перитоніту характерна невелика кількість мікробних асоціацій та відсутність анаеробних мікроорганізмів. При поширених формах такого перитоніту збільшується роль мікробних асоціацій та анаеробної мікрофлори. Проведені дослідження свідчили, що джерелом мікрофлори при жовчному перитоніті є товста кишка, з якої відбувається колонізація мікроорганізмів внаслідок порушення колонізаційної резистентності її слизової оболонки¹².

При бактеріологічному дослідженні жовчі у пацієнтів з деструктивним холециститом, який ускладнився перитонітом та біліарним сепсисом інші дослідники виявляли *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* в монокультурі та асоціаціях. Виділені мікроорганізми найбільш чутливими були до цефалоспоринів III–IV покоління, макролідів та карбапенемів¹³.

При деструктивному холециститі ускладненому перитонітом, найчастіше з черевної порожнини висівали такі мікроорганізми: *Escherichia coli* (12,0 %), *Staphylococcus epidermidis* (10,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (9,0 %), *Staphylococcus aureus* (7,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (3,0 %), *Enterobacter cloacae* (3,0 %), *Acinetobacter baumannii* (2,0 %), *Enterobacter aerogenes* (5,0 %), *Enterococcus faecium* (5,0 %). Виділена мікрофлора найбільш чутлива була до лінезоліду, цефалоспоринів, монобактамів та карбапенемів¹⁴.

При рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з ускладненими перитонітом інтраабдомінальними інфекціями закордонні автори повідомляють про переважне виділення з черевної порожнини таких мікроорганізмів, як *Escherichia coli* (65,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (9,4 %) і *P.aeruginosa* (8,9 %). При важкому перебігу захворювання вказані збудники були резистентними до багатьох антибактеріальних препаратів. Ефективними проти цих

12 Karliichuk OO, Ivashchuk OI, Palianytsia AS, Volianiuk PM, Petriuk BV, Kovalchuk NH. Mikrobiologichni aspekty perebihu zhovchnoho perytonitu u khvorykh na hostryi destruktivnyi kholetsystyt. Shpytalna khirurhiia. 2004; 4: 58 – 61. [In Ukrainian].

13 Zaporozhchenko BS, Kravets KV, Bondarets DA, Zubkov OB, Kirpichnikova KP. Taktichni ta tekhnichni aspekty kompleksnoho likuvannia khvorykh na hostryi destruktivnyi kholetsystyt, uskladnenyi perytonitom i biliarnym sepsysom. Suchasni medychni tekhnolohii. 2019; 2: 36 – 9. [In Ukrainian].

14 Salmanov AH, Mamchych VI, Potochylova VV, Rudneva KL, Chaika MO. Hostryi kholetsystyt – lokalnyi infektsiinyi protses? Problemy antybiotyoterapii. Kharkivska khirurhichna shkola. 2020; 3(102): 19 – 26. DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.04>. [In Ukrainian].

нозокоміальних штамів були карбапенемами та комбінації цефалоспоринів з тазобактамом і метронідазолом¹⁵.

Неможливість відразу визначити мікрофлору черевної порожнини при перитоніті змушує проводити невідкладну емпіричну антибіотикотерапію. При цьому потрібно звертати увагу на первинну локалізацію патологічного вогнища, тривалість розвитку та тяжкість перебігу гострого перитоніту. Також слід враховувати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, можливість їх комбінування та досягнення терапевтичних концентрацій у патологічному вогнищі, потенціювання дії препаратів, сумації та потенціювання побічних ефектів, що може негативно вплинути на стан хворого¹⁶.

Важливим моментом є те, що антибіотикотерапія займає друге місце по значимості після хірургічного втручання. Основним завданням антибіотикотерапії є боротьба з хірургічною інфекцією та попередження післяопераційного реінфікування і утворення нових запальних вогнищ. Певні труднощі, з патогенетичної точки зору, становить правильний вибір антибіотиків, які б могли адекватно коригувати порушення гомеостазу в комплексному лікуванні гострого перитоніту. За даними авторів, основними збудниками гострого перитоніту були грамнегативні бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*. Проте, при прогресуванні перитоніту, їх частка зменшувалася майже вдвічі (з 80,5 % до 47,0 %). З грампозитивних мікроорганізмів виділялися *Streptococcus* та *Enterococcus*. У пацієнтів з тяжким перебігом перитоніту важливого значення набували госпітальні штами збудників: *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* та коагулазонегативні *Staphylococcus*. Зростала також роль грибів роду *Candida* (6,3 %). Вираженою протимікробною активністю відносно виділених збудників володіли карбапенемами, фторхінолони та цефалоспорины III-IV покоління¹⁷.

Для порівняння, за даними О.О.Біляєвої (1999 р.) у пацієнтів з перитонітом анаеробні збудники виявлені в 75,3 % випадків. Серед них найчастіше висівали *Bac.fragilis* (24,2 %), *Peptococcus* (18,1 %), *Bac.melaninogenicus*

15 Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenberg J et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). Clin Infect Dis. 2015 May 15; 60(10): 1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097. Epub 2015 Feb 10.

16 Polovyi VP, Sydorchuk RI, Palianytsia AS, Volianiuk PM. Efektyvnist systemnoi etiotropnoi antybakterialnoi terapii abdominalnogo sepsysu. Kharkivska khirurgichna shkola. 2012; 2 (53): 93 – 6. [In Ukrainian].

17 Bondarev RV. Osoblyvosti antybakterialnoi terapii v kompleksnomu likuvanni khvorykh na hostryi rozlytyi perytonit. Shpytalna khirurgiia. 2008; 1: 98 – 101. [In Ukrainian].

(14,3 %), *Fusobacterium* (13,3 %), *Peptostreptococcus* (11,4 %). При розлитому і загальному перитоніті основним збудником була *E.coli*, яка при рутинному мікробіологічному дослідженні виділена в монокультуру у 35,1 % випадків, але при додатковому дослідженні на наявність анаеробних неспороутворюючих мікроорганізмів цей показник знизився до 11,4 %. При змішаній хірургічній інфекції найчастішим поєднанням мікроорганізмів були асоціації *E.coli* і *Bac.fragilis* (87-91,8 %) ¹⁸.

З вище викладеного видно, що перитоніт – полімікробне захворювання з участю грампозитивних та грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, які в більшості випадків зустрічаються в асоціаціях, що диктує потребу у комбінації різних груп антибактеріальних препаратів.

Патогенез та етіологія перитоніту. Вважають, що основна причина виникнення перитоніту – проникнення мікроорганізмів у черевну порожнину. Водночас нагромадилося багато фактів, які свідчать, що наявність мікроорганізмів у черевній порожнині не завжди викликає розвиток перитоніту.

Велике значення мають кількість мікроорганізмів, їхня вірулентність і патогенність, зниження імунологічної реактивності організму, ушкодження очеревини. Перитоніт виникає на тлі вихідної гіперергічної реакції організму, що проявляється гострим деструктивним процесом у черевній порожнині.

У визначенні патогенезу перитоніту значну увагу приділяють гемоглобіну, що потрапив у черевну порожнину, оскільки в процесі його розпаду утворюються високотоксичні продукти, що посилюють агресивність бактерій. Гемоглобін сповільнює природне очищення черевної порожнини від мікробів, перешкоджає впливу захисних механізмів організму (фагоцитоз, вплив антитіл тощо). Крім того, гемоглобін знижує окисно-відновний потенціал середовища, що призводить до активації анаеробної мікрофлори.

Останнім часом встановлено, що збудниками перитоніту окрім аеробів, факультативно-анаеробних бактерій, клостридій є й неспоротвірні анаеробні бактерії, тобто перитоніт – полімікробне захворювання. Мікробний компонент є одним з провідних факторів розвитку ендогенної інтоксикації при перитоніті.

Донедавна під час мікробіологічної діагностики не ідентифікували всіх збудників гнійних ускладнень, а головну увагу приділяли грампозитивним і грамнегативним аеробам. Протягом останніх років перевагу віддають

18 Beljaeva OA. Kompleksnoe lechenie peritonita i profilaktika ego oslozhnenij (jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [dissertacija]. Kiev; 1999. 375 s. [In Russian].

неклостридійним анаеробам, що значно частіше, ніж вважалося раніше, виділяються при гнійно-запальних захворюваннях, зокрема і при перитоніті.

З анаеробних неспоротвірних бактерій найчастішим етіологічним чинником при перитоніті є представники сімейства роду *Bacteroides* і *Fusobacterium*. Також можуть виділятися *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* та ін. Серед факультативних анаеробів й аеробів як асоціанти та самостійні збудники перше місце посідають представники сімейства *Enterobacteriaceae* (переважно *Escherichia coli*, а також *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* тощо), *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* та ін. Приєднання до аеробних мікроорганізмів анаеробів зазвичай подовжує перебіг гнійно-запального процесу. Аеробні асоціанти у свою чергу підвищують вірулентність аспорогенних анаеробних мікроорганізмів. Імовірність участі анаеробних бактерій у розвитку перитоніту значною мірою залежить від рівня мікробної контамінації черевної порожнини.

Дослідження проводилося на базі хірургічного відділення Броварської багатопрофільної клінічної лікарні. Протягом 2021 року у відділенні було прооперовано 360 пацієнтів з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, ускладненими перитонітом. З них було 186 (51,7 %) жінок та 174 (48,3 %) чоловіків. Захворювання, що стали причиною перитоніту представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Структура захворювань, що викликали перитоніт

Нозологія	Кількість випадків	
	Абс.	%
1	2	3
Гострий апендицит	201	55,8
Гострий холецистит	78	21,7
Перфоративна виразка шлунку або дванадцятипалої кишки	32	8,9
Перфорація пухлини	16	4,4
Тонкокишкова непрохідність	11	3,0
Тромбоз мезентеріальних судин	6	1,7
Перфорація тонкої кишки	2	0,6
Травми черевної порожнини	6	1,7
Защемлена грижа	3	0,8
Інші	5	1,4

Продовження табл. 1

1	2	3
Всього	360	100

До інших ми віднесли захворювання, що траплялися по одному випадку: дивертикулярна хвороба ободової кишки з перфорацією, флегмона заочеревинного простору з проривом в черевну порожнину, гематома заочеревинного простору та малого тазу з некрозом сигмовидної кишки, ехінококова кіста печінки з перфорацією, перекрут привіски висхідної ободової кишки з некрозом. Як видно з таблиці, більшість (77,5 %) випадків вторинного перитоніту спостерігається при гострому апендициті та гострому холециститі.

Більшості пацієнтам були виконані мікробіологічні дослідження перитонеального ексудату. Мікробіологічні дослідження проводили на базі бактеріологічної лабораторії Броварської багатoproфільної клінічної лікарні. Матеріал для бактеріологічного дослідження в пацієнтів забирався інтраопераційно. Забір біологічного матеріалу здійснювали стерильними тампонами та поміщали в транспортне середовище для тривалого зберігання мікроорганізмів. Посів виконували методом секторів на щільні поживні середовища. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили загальноприйнятими бактеріологічними методами, дотримуючись класифікації Бергі (1997). У деяких випадках для остаточної ідентифікації умовно-патогенних мікроорганізмів до виду використовували пластини для біохімічної ідентифікації ЕНТЕРОтест24, СТАФІтест16, НЕФЕРМтест24 (виробництво PLIVA-lachema, Чехія). Кількісне визначення мікроорганізмів проводили згідно діючої нормативної документації. Проводили визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків.

Виділено 391 штама аеробних і факультативно-анаеробних грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, серед яких були: *Escherichia coli* – 144 (36,8 %) штами, *Streptococcus spp.* – 52 (13,3 %), *Staphylococcus haemolyticus* – 23 (5,9 %), *Enterococcus faecalis* – 47 (12,0 %), *Citrobacter* – 25 (6,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* – 14 (3,6 %), *Acinetobacter baumannii* – 13 (3,3 %), *Klebsiella pneumoniae* – 31 (7,9 %), *Staphylococcus aureus* – 37 (9,5 %), *Proteus mirabilis* – 5 (1,3 %) штамів (рис.1). У більшості випадків мікроорганізми висівали в асоціаціях по два, три та чотири мікроорганізми. В асоціаціях переважали *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*.



Рис. 1. Виділені штами мікроорганізмів при перитоніті

Як видно з діаграми, найбільше було виділено штамів *Escherichia coli* – 36,8 %. В таблиці 2 наведемо антибіотикочутливість виділених мікроорганізмів.

З таблиці видно, що виділені штами *Escherichia coli* були найчутливішими до меропенему (96,5 %), тігецикліну (93,8 %), тобраміцину та амікацину – 90,3 % і 89,6 % відповідно. Штами *Streptococcus spp.* виявилися найчутливішими до лінезоліду (84,6 %) і тігецикліну (69,2 %). Щодо штамів *Staphylococcus haemolyticus*, то найбільша чутливість виявлена до азитроміцину (91,3 %) та ванкоміцину (87,0 %). Найвища чутливість *Enterococcus faecalis* спостерігалася до лінезоліду (91,5 %) і меропенему (85,1 %). Виділені штами *Citrobacter* найчутливішими були до гатіфлоксацину (72,0 %), меропенему (68,0 %) і тігецикліну (68,0 %). Штами *Pseudomonas aeruginosa* проявляли значну антибіотикорезистентність та були найбільш чутливими до меропенему (64,3 %) і гатіфлоксацину (57,1 %). Найвища чутливість *Acinetobacter baumannii* була до тігецикліну (76,9 %) та азитроміцину (69,2 %). Виділені штами *Klebsiella pneumoniae* проявляли найвищу чутливість до меропенему (67,7 %) та цефепіму (64,5 %). Щодо штамів *Staphylococcus aureus*, то найбільша чутливість виявлена до меропенему (97,3 %), цефепіму (91,9 %), гатіфлоксацину (89,2 %) і цефоперазону (89,2 %). У штамів *Proteus mirabilis* найбільша чутливість спостерігалася до меропенему (100 %).

Таблиця 2.

Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків при перитоніті

Антибіотики	Мікроорганізми																			
	Escherichia coli (n=144)		Streptococcus spp. (n=52)		Staphylococcus haemolyticus (n=23)		Enterococcus faeca- lis (n=47)		Citrobacter (n=25)		Pseudomonas aeruginosa (n=14)		Acinetobacter baumannii (n=13)		Klebsiella pneumo- niae (n=31)		Staphylococcus aureus (n=37)		Proteus mirabilis (n=5)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Азитроміцин	42	29,2	15	28,8	21	91,3	5	10,6	5	20,0	4	28,6	9	69,2	12	38,7	32	86,5	1	20,0
Амоксиклав	27	18,8	24	46,2	11	47,8	32	68,1	7	28,0	3	21,4	0	0	8	25,8	12	32,4	0	0
Амікацин	129	89,6	22	42,3	14	60,9	21	44,7	16	64,0	6	42,9	5	38,5	15	48,4	23	62,2	3	60,0
Ванкоміцин	0	0	31	59,6	20	87,0	37	78,7	0	0	5	35,7	2	15,4	5	16,1	32	86,5	0	0
Гатіфлоксацин	86	59,7	29	55,8	16	69,6	36	76,6	18	72,0	8	57,1	4	30,8	19	61,3	33	89,2	3	60,0
Кліндаміцин	0	0	0	0	17	73,9	30	63,8	5	20,0	3	21,4	0	0	10	32,3	30	81,1	0	0
Левофлоксацин	78	54,2	29	55,8	15	65,2	35	74,5	16	64,0	7	50,0	4	30,8	19	61,3	28	75,7	3	60,0
Лінезолід	0	0	44	84,6	18	78,3	43	91,5	0	0	2	14,3	2	15,4	5	16,1	32	86,5	0	0
Меропенем	139	96,5	21	40,4	17	73,9	40	85,1	17	68,0	9	64,3	6	46,2	21	67,7	36	97,3	5	100,0
Тігекіклін	135	93,8	36	69,2	15	65,2	33	70,2	17	68,0	5	35,7	10	76,9	19	61,3	29	78,4	0	0
Тобраміцин	130	90,3	33	63,5	16	69,6	23	48,9	16	64,0	6	42,9	5	38,5	16	51,6	23	62,2	3	60,0
Цефтріаксон	97	67,4	32	61,5	12	52,2	28	59,6	15	60,0	5	35,7	3	23,1	18	58,1	31	83,8	2	40,0
Цефепім	101	70,1	33	63,5	12	52,2	30	63,8	16	64,0	6	42,9	3	23,1	20	64,5	34	91,9	3	60,0
Цефоперазон	97	67,4	32	61,5	12	52,2	30	63,8	15	60,0	6	42,9	3	23,1	18	58,1	33	89,2	3	60,0

Мікробіологічна діагностика перитоніту

Мікробіологічна діагностика перитонітів направлена на виявлення усього комплексу етіологічно значущих мікроорганізмів, в тому числі анаеробів. Вона складається з наступних етапів:

- забір матеріалу та доставка його в лабораторію;
- експрес-діагностика при використанні нативного матеріалу;
- прискорена діагностика на основі першопочаткового росту без виділення чистих культур і попереднє визначення чутливості мікрофлори до протимікробних препаратів;
- виділення чистих культур, їхня ідентифікація, остаточне визначення чутливості до протимікробних препаратів.

Для призначення етіотропної антибіотикотерапії важливим є найскоріше визначити збудників перитоніту – провести експрес-діагностику. Матеріалом для дослідження є перитонеальний ексудат, некротизовані тканини. В післяопераційному періоді матеріал беруть з дренажів. Забір ексудату здійснюють за допомогою шприца. Попередньо шприц промивають стерильною сумішшю, яка складається з лізованої крові (10 %) та 0,9 % розчину хлориду натрію (90 %). В шприці залишають біля 0,5 мл цієї суміші при заборі 5–8 мл матеріалу. Матеріал в шприці доставляється в лабораторію. Герметизація шприцу здійснюється шляхом вколювання голки в стерильну резинову пробку. Якщо матеріал беруть тампоном, він попередньо пропитується у вищевказаній суміші з лізованої крові та фізрозчину. Кусочки некротизованої тканини розташовують у суміші з лізованої крові та фізрозчину або у флаконі з транспортним середовищем. Матеріал можна відразу засівати в середовище Кітта-Тароцці або у збагачене середовище для контролю стерильності в кількості 1–2 мл на пробірку. Слід залишати також нативний матеріал для експрес-діагностики.

Експрес-діагностика проводиться з метою орієнтовного аналізу характеру мікрофлори у вмісті черевної порожнини на протязі 60 хвилин з моменту забору матеріалу.

Для приготування мазків краще використовувати ексудат (каплю) на предметне скло. При відсутності ексудату мазок готується тампоном, тканиним відбитком, при можливості – з суспензії тканини після розтирання в стерильній ступці з використанням суміші з лізованої крові (10 %) та 0,9 %

розчину хлориду натрію (90 %). Фіксований мазок зафарбовують за Грамом або за Грамом в модифікації Копелова. За характером забарвлення і морфології клітин можливо попередньо визначити видову приналежність мікроорганізмів, наприклад, грамнегативні дрібні кокобацили – бактероїди, грамнегативні тонкі зернисті палочки із загостреними кінцями – фузобактерії, грамнегативні коки – вейлонели, грампозитивні неправильно розташовані коки – пептококи, грампозитивні коки, які розташовані ланцюжками – пептострептококи, великі грампозитивні палочки з обрубленими кінцями – клостридії і т.д.

Метод диференціального забарвлення за М.Л. Калініченко дозволяє орієнтовно розрізняти анаеробні та аеробні клітини. Забарвлення на першому етапі проводиться каплею нативного матеріалу у вологій камері, на чашці Петрі з вологим фільтрувальним папером. В краплю матеріалу додається крапля 0,2 % розчину метиленової синьки 15–20 хвилин, потім додається крапля 3 % розчину фтористого натрію на 10 хвилин. В отриману суміш вноситься крапля 3 % розчину перекису водню на 5 хвилин. Після цього мазок виймається з вологої камери, висушується в термостаті і фіксується етиловим спиртом на протязі 10 хвилин. Мазок дофарбовується 1 % розчином фуксину на протязі 0,5–1,0 хвилини. Аероби забарвлюються у червоний колір, анаероби – у синій.

Виявити в клінічному матеріалі бактероїди групи меланіногенікус можливо шляхом дослідження краплі, яка нанесена на предметне скло в ультрафіолетовому світлі. При позитивному результаті світіння матеріалу має червоний відтінок.

Принцип прискореної діагностики полягає в тому, що комплексно оцінюються результати експрес-діагностики, характер росту мікрофлори на поживних середовищах у аеробних умовах, ріст мікроорганізмів на анаеробно- накопичувальних середовищах з використанням диференціюючих інгібіторних засобів та наступним мікроскопічним аналізом.

Проведення прискореної діагностики анаеробної інфекції можливе в лабораторіях, де відсутня анаеробна техніка. З клініко-діагностичною метою не завжди потрібне виділення чистих культур анаеробів та їхня повна ідентифікація. Результати прискореної діагностики допомагають у виборі правильної лікувальної тактики. Мікробіологічні дослідження необхідні для контролю змін структури збудників інтраабдомінальної інфекції та їхньої резистентності до протимікробних препаратів, що є необхідним для створення алгоритмів оптимальної антибактеріальної терапії. Мікро-

біологічні дослідження є також основою для доказових клінічних досліджень ефективності різних протимікробних засобів.

Антибактеріальна терапія при перитоніті

Вибір антибіотикотерапії у хворих з перитонітом є однією з важливих проблем для хірурга. Це пов'язано з тим, що видовий склад мікрофлори та її чутливість до антибіотиків постійно змінюються. Тому, одним з обов'язкових і принципово важливих компонентів лікування гострого розповсюдженого перитоніту є повноцінна й ефективна антибактеріальна терапія. Не замінюючи, а доповнюючи хірургічне лікування, адекватна антибіотикотерапія здатна запобігти генералізації інфекції, розвитку післяопераційних ускладнень і фатальної поліорганної недостатності. Завданням антимікробної терапії в комплексному лікуванні хворих на гострий розповсюджений перитоніт є блокада системної запальної реакції на рівні екзогенних мікробних медіаторів. У клінічному значенні це насамперед запобігання персистенції, генералізації і рецидиву інфекційного процесу на великій поверхні очеревини чи в заочеревинному просторі.

Однією з найскладніших і найактуальніших проблем в медицині є невинний ріст резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Резистентність – це неминуче біологічне явище, яке зумовлене високими адаптаційними можливостями мікроорганізмів, що виникло з початку застосування антибіотиків і постійно зростає. Серед механізмів резистентності мікроорганізмів до антибіотиків можна виділити наступні: ферментативна інактивація антибіотика; зміна мішені впливу антибіотика; порушення проникності мікробної клітинної стінки для антибіотика; активне виведення антибіотиків з мікробної клітини; формування метаболічних шунтів. Резистентність може бути природною (конститутивною) і набутою (індуцибельною), яка виникає спонтанно внаслідок генетичних мутацій. Важливо відмітити, що вторинна антибіотикорезистентність виникає в процесі лікування (недотримання принципів антибіотикотерапії, безсистемне лікування, застосування малих доз). Тому, до вибору антибіотика при лікуванні пацієнтів з перитонітом потрібно підходити розумно та зважено.

Основні принципи антибактеріальної терапії включають наступні положення:

- антибактеріальна терапія є обов'язковим компонентом комплексного лікування перитоніту і лише доповнює хірургічне лікування, не замінюючи його;
- антибактеріальна терапія направлена на попередження інтраабдомінального реінфікування, яке продовжується після операції, і утворення екстраабдомінальних джерел інфекції (наприклад, пневмонія, внутрішньосудинне інфікування, катетерна інфекція);
- антибактеріальні препарати, що застосовуються, повинні бути активними по відношенню до етіологічно значущих збудників, мати адекватні фармакокінетичні характеристики, утворювати оптимальну концентрацію в джерелі запалення або деструкції;
- при проведенні антибактеріальної терапії необхідно враховувати потенційні побічні та токсичні реакції препарату, а також важкість основної та супутньої патології;
- антибактеріальна терапія повинна проводитися з урахуванням фармакоекономічних аспектів, співвідношення вартість/ефективність.

При лікуванні розповсюджених форм гострого перитоніту стратегія антибактеріальної терапії повинна бути трьохетапною з дотриманням принципу деескалації.

Перший етап – максимально ранній емпіричний початок лікування найбільш ефективним антибіотиком широкого спектру дії або їх комбінацією з паралельним мікробіологічним дослідженням збудників у вогнищі інфекції з наступним визначенням антибіотикочутливості. Вибір залежить від важкості стану пацієнта, локалізації джерела перитоніту, можливих видів збудників.

Другий етап – деескалація – починається після отримання результатів бактеріологічного дослідження через 18–36 годин. Якщо лікування починалося з дороговартісного потужного антибіотику, то доцільно продовжити терапію менш дорогим препаратом, до якого є чутливим отриманий вид збудника. Такий підхід є доцільним з економічних уявлень, а також дозволяє зменшити ризик індукції резистентності.

Третій етап – повторна корекція – проводиться на 3–4 день, після визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків.

Таким чином, деескалаційна терапія заснована на невідкладному застосуванні у важких хворих потужних антибіотиків для попередження погіршення їхнього стану. Ця стратегія лікування знижує небезпеку селекції та розповсюдження резистентних штамів збудників, а також розвиток госпітальних

інфекцій, здійснює менший вплив на нормальну мікрофлору організму хворого, зменшує частоту виникнення місцевих та загальних побічних реакцій.

Основною потребою при виборі антибіотиків для лікування перитоніту є ефективність по відношенню до більшості етіологічно значущих збудників: грампозитивних та грамнегативних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів. Враховуючи, що перитоніт є полімікробним захворюванням і серед збудників перитоніту певну долю займають анаеробні неклостридіальні збудники в комплексне лікування перитоніту з першої доби потрібно призначати метронідазоли.

Перевагами антибактеріальної монотерапії є:

- зменшення ризику непрогнозованого антагонізму антибіотиків;
- зниження ризику взаємодії з іншими лікарськими препаратами;
- зменшення ризику токсичного ушкодження органів;
- зниження навантаження на медичний персонал.

Ефективне проведення монотерапії при перитоніті стало можливим завдяки втіленню нових антибактеріальних препаратів широкого спектру дії – захищених антисиньогнійних пеніцилінів: піперацилін/тазобактам, такарцилін/клавуланат; цефалоспоринів III–IV поколінь (цефоперазон, цефтазидим, цефепім); карбапенемів – іміпенем/циластатин, меропенем.

Таким чином перитоніт є полімікробним захворюванням. Етіологія перитоніту незначно змінилася, домінуючим збудником перитоніту залишається *Escherichia coli*. Раціональна антибіотикотерапія є важливим аспектом в комплексному лікуванні перитоніту. Велике значення має емпірична антибіотикотерапія з наступним переходом на етіотропну антибіотикотерапію. Однією з причин розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є недотримання принципів антибіотикотерапії.

Для подолання резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів необхідно:

- чітко визначати показання до антибіотикотерапії;
- дотримуватися принципів раціональної антибіотикотерапії;
- не призначати антибіотики з профілактичною метою;
- змінювати антибіотики в процесі лікування згідно чутливості виділених мікроорганізмів;
- створювати нові антибіотики або їх поєднання.