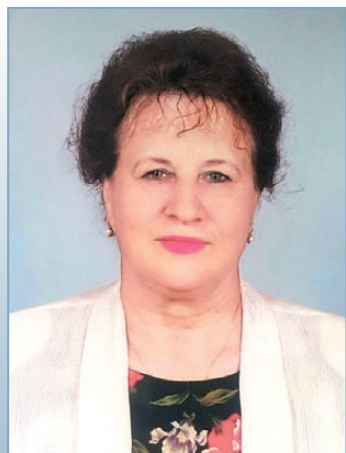


ПРИЧИНЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, пути ее преодоления и рациональная антибиотикотерапия при перитоните



Беляева О.А.,
академик АНВО Украины, профессор

БЕЛЯЕВА О.А., КАРОЛЬ И.В., КРЫЖЕВСКИЙ Е.Е., БАЛИНСКАЯ М.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Вряд ли в хирургии можно выделить проблему более древнюю и более актуальную, чем проблема перитонита. Научно-технический прогресс, достижения хирургии, анестезиологии, реаниматологии и иммунологии, антибиотикотерапии, к сожалению, не разрешили ее, и мы продолжаем терять больных.

Анализ литературных источников свидетельствует о высокой летальности при данном заболевании, которая колеблется от 15 до 80 %, и отсутствии тенденции к ее снижению (1, 3, 4, 13). Наиболее высокая летальность наблюдается при послеоперационном перитоните — от 45 до 92,8 %, вероятнее всего, это связано с присоединением внутрибольничных штаммов микроорганизмов, обладающих высокой антибиотикорезистентностью.

Воспаление — это одна из древнейших и универсальных форм ответной реакции макроорганизма на действие повреждающего фактора (механического, термического, химического, ишемического и других). Участие микроорганизмов придает воспалению характер инфекционного процесса, в котором воплощается диалектическая сложность взаимодействия факторов жизнеобеспечения макроорганизма с различными экологическими факторами. Одним из ярких примеров воспаления является перитонит.

Перитонит — острое воспаление брюшины, сопровождающееся высокой интоксикацией, одно из наиболее тяжелых осложнений заболеваний и повреждений органов брюшной полости с высокой летальностью. Актуальность проблемы перитонита обусловлена его широкой распространенностью, высокой летальностью, сложностью и множественными нарушениями гомеостаза при перитоните [3, 8].

По данным различных авторов, от 15 до 25 % заболеваний органов брюшной полости осложняются перитонитом.

В этиологии и патогенезе перитонита еще много неясных и спорных вопросов. По определению В.В. Москаленко и соавт. [11], перитонит является аутоинфекционным полимикробным заболеванием. Считается, что основной причиной перитонита является проникновение микробов в брюшную полость, хотя накопилось много фактов, свидетельствующих о том, что наличие микроорганизмов в брюшной полости не всегда определяет развитие перитонита. Однако в возникновении перитонита играют роль количество поступивших микроорганизмов, вирулентность и патогенность микробов, снижение реактивности организма и др.

Микробиологический компонент является одним из ведущих факторов развития эндогенной интоксикации при перитоните. Совершенствование методических подходов к микробиологическим исследованиям позволило более широко изучить микрофлору в очаге воспаления. При этом высветилась роль неклостридиальных анаэробных возбудителей в этиопатогенезе гнойного перитонита.

Доказано, что перитонит является полимикробным заболеванием и в его этиологии большую роль играют анаэробные неклостридиальные возбудители, что диктует необходимость создания препаратов, направленных против аэробно-анаэробных микроорганизмов.

Лечение перитонита является сложной проблемой и должно быть комплексным. От грамотного, последовательного, своевременного включения новых подходов в процесс лечения каждого конкретного больного зависит исход заболевания.

Программа лечения перитонита всегда индивидуальна, однако его принципиальная схема универсальна и включает следующие звенья:

➔ I. Предоперационный период:

- ➔ дренирование желудка назогастральным зондом;
- ➔ катетеризация мочевого пузыря, учет количества мочи;
- ➔ катетеризация большой вены (кубитальной, подключичной);
- ➔ коррекция гомеостаза;
- ➔ обезболивание;
- ➔ антибактериальная терапия;
- ➔ очистительная клизма.

➔ II. Оперативное вмешательство:

- ➔ удаление патологического содержимого из брюшной полости;
- ➔ введение в корень брыжейки тонкой кишки 0,5% р-ра новокаина 100–150 мл;
- ➔ выявление и удаление источника перитонита;
- ➔ интраоперационная санация брюшной полости в зависимости от распространенности повреждений;
- ➔ дренирование тонкой кишки с помощью назоэнтерального зонда при наличии показаний;
- ➔ выбор метода завершения операции (дренирование брюшной полости, активная лапаростомия).

➔ III. Послеоперационный период:

- ➔ коррекция нарушений гомеостаза;
- ➔ антибактериальная терапия;
- ➔ восстановление моторной функции кишечника;
- ➔ дезинтоксикация;
- ➔ иммунокоррекция;
- ➔ компенсация энергетических и пластических потребностей организма;
- ➔ профилактика осложнений.

➔ IV. Период реабилитации.

Вторым по значимости в программе лечения перитонита, после оперативного вмешательства, является рациональная антибиотикотерапия (АБТ).

Выбор АБТ у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями является одной из важных проблем. Это связано прежде всего с постоянно меняющимся видовым составом микрофлоры и ее чувствительностью к антибиотикам.

По данным многих авторов, доминирующим микроорганизмом при перитоните является кишечная палочка (от 30 до 65 %) в ассоциации с другими микроорганизмами — стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, протеем, клебсиеллами и др.

По нашим данным, при микробиологическом исследовании экссудата из брюшной полости больных с разлитым и общим перитонитом, в токсической или терминальной стадии в 2015 г. доминирующими микроорганизмами также оказались *E.coli*, *Pr.mirabilis*, *St.aureus*, *St.epidermidis*, *St.saprophyticus* и др. (анаэробы не определяли).

Решающую роль в достижении результатов лечения играет стартовая адекватная антимикробная терапия, основанная на эмпирическом и деэскалационном принципах.

Перитонит, как сказано выше, является полимикробным заболеванием, при котором чаще всего выделяются ассоциации грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в связи с чем в клинике принято комбинированное сочетание антибиотиков, направленное на борьбу с синергирующими аэробными и анаэробными возбудителями. До получения микробиологического диагноза перитонита и определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам при выраженном синдроме эндогенной интоксикации значаюти антибиотики широкого спектра действия (стартовая, эмпирическая АБТ), меропенемы, фторхинолоны III–IV поколения, полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс), цефалоспорины III–IV поколения (Сульбактамкс), аминогликозиды и препарат против анаэробных возбудителей метронидазол до получения результатов микробиологического исследования, с последующим со-

блюдением принципа деэскалационной АБТ, что является одним из путей борьбы с антибиотикорезистентностью.

Что касается дозы антибиотиков, то мы придерживаемся принципа АБТ — сила лечения должна соответствовать клиническому проявлению болезни.

Применяемые антибиотики должны обладать способностью проникать в зоны инфекции, создавая там бактерицидные концентрации, иметь широкий спектр действия, охватывать аэробные и анаэробные возбудители. При лечении тяжелых форм гнойно-некротических осложнений необходимо применять комбинированную антибактериальную терапию.

За эти годы открыто более 1000 антибиотиков, но применяются в клинической практике около 45, имеющие 6500 наименований, что затрудняет работу клиницистов.

Проведение рациональной АБТ, являющейся важным компонентом в комплексном лечении перитонита, в условиях широкого распространения антибиотикорезистентности — сложная задача. При выборе схем АБТ учитывают данные о микробиологической активности препаратов, их переносимости и фармакокинетику.

Одна из самых актуальных и сложных проблем в медицине — это неуклонный рост резистентности микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам (АБП) [7, 14, 15]. По мнению многих исследователей, антибиотикорезистентность достигла критического уровня [5]. Резистентность — неизбежное биологическое явление, связанное с высокими адаптационными способностями микроорганизмов, которое возникло с начала антибиотической эры, прогрессивно увеличивается, и задача ученых — находить пути ее предотвращения. В 2009 г. Н.В. Boucher отметил проблемных возбудителей: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. [16].

Всемирная организация здравоохранения 2011 год назвала годом борьбы с антибиотикорезистентностью.

Резистентность к антимикробным препаратам неуклонно растет, приводя ежегодно к миллионам смертей [27].

Бета-лактамаза была выделена в 1940 году из кишечной палочки [20]. Бета-лак-

Адрес для переписки с авторами: Беляева О.А., pr.bilyayeva@gmail.com

Впевнена перемога при емпіричній терапії

Сульбактомакс



**Оригінальне поєднання цефтріаксону з сульбактамом для
впевненої ефективності емпіричної терапії в умовах зростаючої
антибіотикорезистентності Грам(-) та Грам(+) інфекцій**

- Широкий спектр антимікробної активності, більш ніж 83 % чутливих штамів^{1, 2}
- Підтверджена стійкість до бета-лактамаз розширеного спектра та металобеталактамаз
- Власна антибактеріальна активність сульбактаму щодо *Acinetobacter spp.*, *B.fragilis*, *N.gonoerrhoeae*
- Вводиться 1 раз на добу як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово
- Можна застосовувати з народження
- Численні власні фармакокінетичні та клінічні дослідження міжнародного рівня, що підтверджують ефективність та безпечність використання Сульбактомаксу
- Патент Європейської патентної організації, успішний досвід використання в 42 країнах світу, 9 років в Україні
- Низький рівень лікарської взаємодії, широкий вибір розчинників

1. Інструкція для медичного застосування Сульбактомаксу

2. Козлов Р.С., Мартинович А.А., Дехнич А.В. Порівняння in vitro ефективності цефтріаксону й цефтріаксону/сульбактаму щодо БЛРС-продукуючих штамів сімейства Enterobacteriaceae. Внутрішня медицина № 5-6 (11-12), 2008



Мілі Хелскере Лтд. Представництво в Україні:
01032, Україна, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 33-б.
Бізнес-центр «Європа Плаза»
e-mail: office@mili.net.ua, http://www.mili.ua

Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтесь, будь ласка, з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

тамазы — группа бактериальных ферментов, способных бороться с бета-лактамами, способных бороться с бета-лактамами, наиболее широко применяемыми в медицинской практике (пенициллины, цефалоспорины и др.).

В своей статье М.В. Бондар и соавт. (2016) приводят классификацию бета-лактамаз, что весьма важно с практической точки зрения в клинической практике.

Бета-лактамазы в настоящее время разделяют на 4 молекулярных класса — А, В, С, D:

→ плазмидные бета-лактамазы класса А стафилококков — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, чувствительны к ингибиторам;

→ плазмидные бета-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, чувствительны к ингибиторам;

→ плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) класса А грамотрицательных бактерий — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколений, чувствительны к ингибиторам;

→ хромосомные бета-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений, нечувствительны к ингибиторам;

→ хромосомные бета-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений, чувствительны к ингибиторам;

→ хромосомные бета-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий — эффективно гидролизуют практически все бета-лактамы антибиотиков, включая карбапенемы, нечувствительны к ингибиторам;

→ плазмидные бета-лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно *Ps.aeruginosa*) — гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений, в большинстве случаев нечувствительны к ингибиторам.

Наибольшее значение для клинической практики имеют плазмидные БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) грамотрицательных бактерий, они способны разрушать цефалоспорины III поколения БЛРС, продуцируют микроорганизмы рода *Klebsiella*, *E.coli*, *Proteus* spp. При нозокомиальных инфекциях, вызванных *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и некоторыми другими микроорганизмами, в процессе лечения цефалоспорины III поколения формируются резистентность к этим антибиотикам, которая связана с гиперпродукцией хромосомных бета-лактамаз класса С. В таких случаях следует назначать цефалоспорины IV поколения (цефепим) и карбапенемы [18, 19, 22].

Предполагается, что бета-лактамазы классов А, С и D эволюционировали из бактериальных пенициллинсвязывающих белков в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга бета-лактамов антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами.

Следует отметить, что активность АБ непостоянна и это обусловлено формированием резистентности, которая является неизбежным биологическим явлением и связана с высокими адаптационными способностями микроорганизмов [24].

Ведущими механизмами резистентности микроорганизмов к АБ принято считать:

→ изменение мишени воздействия АБ;

→ ферментативную инактивацию АБ;

→ активное выведение антибиотиков из микробной клетки (эффлюкс — активное выведение препарата из микробной клетки вследствие включения стрессорных механизмов защиты);

→ нарушение проницаемости микробной клетки для АБ;

→ формирование метаболических шунтов.

Резистентность к АБП не носит универсального характера. Наиболее выраженная резистентность микроорганизмов к АБП наблюдается в отделениях интенсивной терапии и реанимации, гнойной хирургии, в ожоговых центрах (внутрибольничные штаммы, которые, как правило, обладают резистентностью ко многим антибиотикам, в том числе и к меропенемам).

Известно, что резистентность бывает природная (конститутивная) и приобретенная (индуцибельная); последняя возникает спонтанно вследствие генетических мутаций и чаще всего обусловлена тремя факторами:

→ модификацией мишени действия на уровне микробной клетки, которая постоянно меняется;

→ активным вытравливанием препарата из микробной клетки;

→ существованием микроорганизмов в виде биологических пленок (коммуникативные сообщества), между которыми происходит постоянный обмен информацией с помощью диффундирующих сигнальных молекул [26, 29].

Диффундирующие сигнальные молекулы бактерии осуществляют обмен информацией путем мониторинга своей популяционной плотности, защиты своей экологической ниши, координации своего поведения в соответствии с изменившимися условиями внешней среды, а также путем «наблюдения» за другими коммуникативными сообществами [21].

Следует отметить, что вторичная лекарственная устойчивость возникает в процессе лечения (часто в результате бессистемного лечения, применения малых доз, несоблюдения принципов антибиотикотерапии).

От частой «встречи» микроорганизмов с антибиотиками у бактерий вырабатывается устойчивость к антибактериальным препаратам, что приводит к формированию полирезистентных бактерий. Это связано с длительным применением одних и тех же антибиотиков в том или ином стационаре.

Антибиотикотерапия делится на 2 этапа: эмпирический и этиотропный.

Адекватная стартовая (эмпирическая) АБТ является важным, зачастую определяющим фактором исхода заболевания.

В основе данного принципа лежит назначение антибиотика с наиболее широким спектром действия с параллельным определением микробиологической флоры в очаге и ее чувствительности к фармакотропным антибиотикам с последующим назначением антибактериальных препаратов согласно чувствительности выделенных микроорганизмов — этиотропной АБТ.

В последние годы появился новый принцип интенсивной антибиотикотерапии критических состояний, получивший название деэскалационной терапии.

Принципы указанной терапии определены на международной конференции «Хирургические инфекции: профилактика и лечение» в Москве (2003).

Принципы деэскалационной терапии следующие: выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам; оценка и модификация стартовой терапии на основании

результатов микробиологического исследования; оценка клинической эффективности проводимой стартовой терапии; индивидуализация длительности терапии с учетом характеристик пациента и динамики клинической картины инфекции.

Деэскалационная терапия проводится в 2 этапа.

Первый этап предполагает использование антибиотика широкого спектра действия (эмпирическая АБТ).

Второй этап заключается в собственно деэскалации АБТ, направленной на максимальное уменьшение вероятности появления резистентных штаммов микроорганизмов и осуществление возможно более эффективного с экономической точки зрения лечения. После выделения возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам появляется возможность перейти на применение антибиотиков с узким спектром активности или, при необходимости, завершить курс антибактериальной терапии.

В клинической практике достаточно часто нарушаются правила очередности применения антибактериальных средств, неверно подбираются дозы препаратов, и в результате уже на догоспитальном этапе лечения больных с хирургическими инфекциями происходит формирование устойчивых штаммов микроорганизмов.

прогрессирующих болезнях рекомендуется массивная терапия большими дозами;

→ весь план лечения и сроки применения антибиотиков должны быть обусловлены нозологической характеристикой болезни;

→ длительная антибиотикотерапия должна проводиться на фоне витаминотерапии.

Приводим опыт лечения пациентов с острой патологией органов брюшной полости в хирургическом отделении № 2 КГКБ № 6 в течение 2015 года.

В 2015 году в хирургическое отделение госпитализировано 3400 больных, оперировано 2546 (74,8 %). С острой патологией органов брюшной полости оперированы 1245 (48,9 %), из них с осложненной перитонитом — 931 (74,8 %) и распределены по нозологии так: острый аппендицит — 778 (83,8 %), перфоративная язва — 46 (4,9 %), перфорация опухоли кишки — 31 (3,3 %), острый холецистит — 25 (2,8 %), острая кишечная непроходимость — 15 (1,6 %), абсцесс брюшной полости — 8 (0,8 %), травма брюшной полости — 6 (0,6 %), тромбоз мезентериальных сосудов — 5 (0,5 %), острый панкреатит — 3 (0,3 %), ущемленная грыжа — 2 (0,2 %), разные причины были у 12 (1,2 %) больных (рис. 1).

Больные с перитонитом были в возрасте от 18 до 90 лет. Мужчины составили

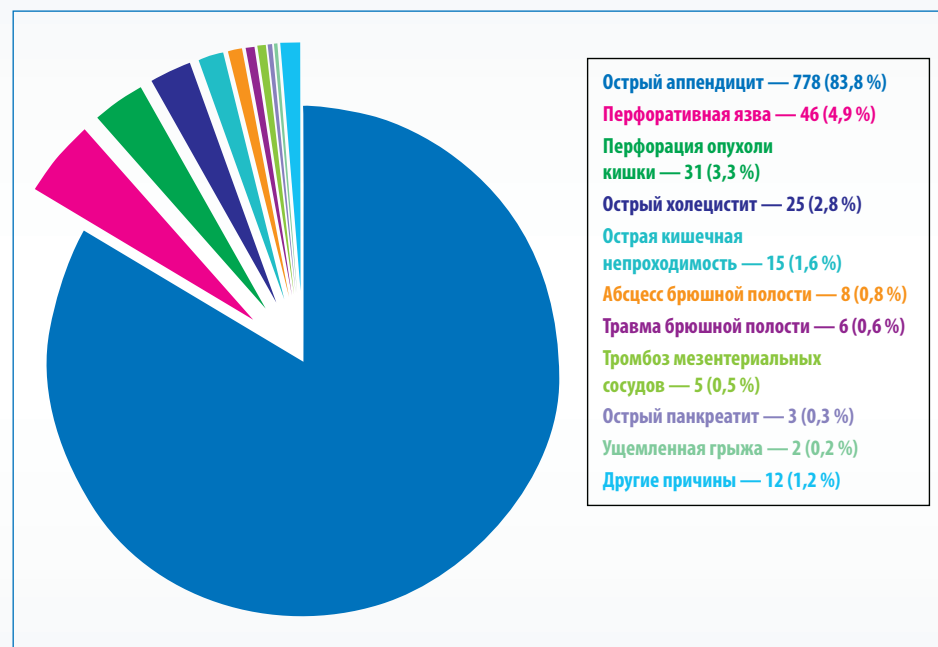


Рисунок 1. Количество пациентов с острой патологией органов брюшной полости, осложненной перитонитом

Способами повышения эффективности АБТ могут быть следующие:

→ если антибиотик направлен против возбудителя, он должен применяться в достаточной дозе, его концентрация в организме должна быть высокой и поддерживаться постоянно на этом уровне;

→ основным принципом рациональной антибиотикотерапии считается выработка правильных показаний к ней. По данным США, в 90 % случаев антибиотики назначают необоснованно;

→ оптимальным фактором при назначении антибиотиков является микробиологическое подтверждение диагноза (антибиотикограмма);

→ сила лечения должна соответствовать выраженности симптомов болезни. Вся система лечения должна быть адекватна характеру гнойно-септического процесса;

→ следует четко соблюдать интервалы введения антибиотиков;

→ при назначении антибиотиков основным принципом является дифференцированный отбор препаратов;

→ при тяжелом сепсисе, перитоните, менингите и других тяжелых, быстро

53,7 %, женщины — 46,3 %. Таким образом, среди больных перитонитом подавляющее большинство — мужчины.

82,6 % больных перитонитом — люди трудоспособного возраста, что обуславливает социальную проблему.

Среди причин перитонита острый аппендицит занимает первое место и составляет 83,8 %, на втором месте — перфоративная язва желудка и ДПК (4,9 %).

Перитонит возникает на фоне исходной гиперергической реакции организма, проявлением которой является острый деструктивный процесс в брюшной полости.

В основу классификации перитонита, которую предложил К.С. Симонян (1971), положена гиперергическая реакция организма на повреждающий фактор. Автор разделил перитонит на стадии (фазы): реактивную, токсическую, терминальную.

Одна из самых выраженных манифестаций эндогенной интоксикации наблюдается при токсической и терминальной стадии перитонита и обусловлена нарушением эвакуаторной, секреторной и всасывающей функции кишечника [6].

Выбор метода лечения и способа завершения хирургического вмешательства, а также выбор рациональной антибиоти-

котерапии зависит от стадии перитонита и его распространенности (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у большинства больных (796 пациентов (85,5 %)) отмечается местный перитонит; диффузный, разлитой и общий перитонит отмечается у 135 пациентов (14,5 %).

При изучении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в первые сутки после операции отмечается отсутствие перистальтики у всех больных в токсической и терминальной стадиях, то есть динамическая кишечная непроходимость сохранялась и в послеоперационном периоде, что обусловило возникновение диспептических явлений.

Одним из критериев эффективности лечения перитонита и своевременной диагностики осложнений являются лабораторные исследования.

В связи с активацией процессов белкового катаболизма и снижением экскреторной функции почек отмечено достоверное увеличение в сыворотке крови мочевины.

Наибольшую диагностическую ценность имеет такой показатель, как уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови, который находится в коррелятивной зависимости от стадии перитонита и от характера заболевания, которое является причиной перитонита.

Наиболее низкое содержание МСМ в сыворотке крови отмечено в токсической стадии перитонита, у больных с острым холециститом ($1116,2 \pm 176,2$), а наиболее высокое — у больных с острой кишечной непроходимостью, осложненной перитонитом ($1596,2 \pm 239,2$). При перфорации или повреждении полого органа уровень МСМ в токсической стадии по сравнению с реактивной повышается в 1,9 раза, а в терминальной — в 2,5 раза. Высокое содержание МСМ отмечено при послеоперационном перитоните в обеих стадиях (токсической и терминальной).

В динамике все эти показатели изменялись не однотипно и находились в коррелятивной зависимости от течения перитонита и возникновения осложнений.

Стоит отметить, что уровень МСМ является объективным показателем, отражающим уровень токсемии, однако это исследование является сложным и не всегда есть возможность для его выполнения. Достаточно объективно течение перитонита, возникновение осложнений отражают такие показатели, как лейкоцитоз, СОЭ, уровень мочевины и другие.

В гемограмме чаще всего наблюдались однотипные изменения. Характерным является лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Лейкопения является плохим прогностическим признаком. Анемия возникает чаще всего у больных в терминальной стадии перитонита.

Практически у всех больных с разлитым и общим перитонитом, особенно в токсической и терминальной стадиях, отмечалась диспротеинемия, что свидетельствует о нарушении динамического равновесия в протеиназно-ингибиторной системе. Отмечалась гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, снижение альбумино-глобулинового коэффициента. Безлимитный эндогенный протеолиз способствует возникновению и накоплению в сыворотке крови продуктов промежуточного и конечного метаболизма белка.

Важная роль в выявлении гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде отводится лабораторным данным, в основном динамике лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), билирубина, общего белка, мочевины.

При исследовании уровня лейкоцитов наблюдается его повышение перед опера-

Таблица 1. Распределение пациентов с острой патологией органов брюшной полости, осложненной перитонитом

Причина перитонита	Распространенность								Всего
	Местный		Диффузный		Разлитой		Общий		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Острый аппендицит	766	82,3	10	1,1	2	0,2			778
Перфоративная язва желудка и ДПК	—	—	16	2,0	28	3,1	2	0,2	46
Острый холецистит	24	2,6	—	—	1	0,1	—	—	25
Острый панкреатит			1	0,1	2	0,2			3
Острая кишечная непроходимость	1	0,1	7	0,7	6	0,6	1	0,1	15
Ущемленная грыжа	1	0,1	1	0,1	—	—	—	—	2
Воспалительные процессы придатков матки	—	—	5	0,5	6	0,6	1	0,1	12
Перфорация опухоли толстого кишечника	4	0,4	12	1,2	10	1,1	5	0,6	31
Абсцесс брюшной полости	—	—	2	0,2	3	0,3	3	0,3	8
Тромбоз мезентериальных сосудов	—	—	—	—	3	0,3	2	0,2	5
Травмы брюшной полости	—	—	1	0,1	3	0,3	2	0,2	6
Всего	796	85,5	55	6,0	64	6,8	16	1,7	931

цией во всех группах больных. Достоверное повышение лейкоцитоза отмечается на 7–9-е сутки у больных с нагноением послеоперационной раны, такая же тенденция отмечается в динамике лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Клинические признаки интоксикации (тошнота, повышение температуры, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, общая слабость, головная боль, сонливость, раздражительность, неадекватность) были более выражены при повышенном показателе ЛИИ.

У всех больных при ЛИИ 3,0 и более отмечались выраженные явления интоксикации. У большинства больных с высоким показателем ЛИИ в периферической крови выявлялись плазматические клетки Тюрка. Довольно часто их появление совпадало с исчезновением эозинофилов и резким уменьшением количества лимфоцитов. Можно допустить, что у этих больных ЛИИ отражал не только степень интоксикации, но и состояние иммунобиологических сил организма. В процессе лечения в группе больных с неосложненным течением перитонита на 7–9-е сутки ЛИИ достоверно снижался, однако сохранялся на высоких цифрах по сравнению со здоровыми. Часть больных указанной группы на 9-е сутки выписалась из стационара с повышенным ЛИИ.

Одним из объективных показателей течения перитонита и возникновения осложнений является скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В послеоперационном периоде имело место существенное повышение СОЭ, особенно у больных с токсической или терминальной стадией перитонита.

СОЭ зависит от соотношения между фибриногеном и глобулином (особенно гамма-глобулином), с одной стороны, фибриногеном и альбумином — с другой. В итоге распада клеток при перитоните указанные соотношения сдвигаются в сторону крупномолекулярных белков — фибриногена и глобулина, несущих меньший электрический заряд, чем мелкодисперсные белки; они меньше отталкиваются друг от друга. Эритроциты в такой ситуации лучше склеиваются между собой и быстрее выпадают в осадок.

Значения ЛИИ и СОЭ у больных с неблагоприятным течением перитонита или возникновением нагноения послеоперационной раны значительно превышают эти показатели у больных с неосложненным течением перитонита.

Летальность при терминальной стадии перитонита колеблется от 42 до 92–100 %.

По нашим данным, терминальная стадия перитонита у пациентов с острой патологией органов брюшной полости, госпитализированных в хирургическое отделение для лечения больных с хирургическими гнойными заболеваниями и осложнениями КГКБ № 6 в течение 2015 года, наблюдалась в 129 случаях, что составило 21,5 %.

Умерло 16 больных с диагнозом «перитонит», что составляет 33,3 % от всех умерших. У всех умерших больных отмечалась терминальная стадия перитонита.

Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения больных перитонитом является поздняя госпитализация. Причиной летальных исходов были гнойно-септические осложнения и полиорганная недостаточность.

Антибиотикорезистентность возбудителей перитонита в настоящее время является глобальной проблемой, существенно лимитирующей эффективность стандартных режимов эмпирической терапии. Поэтому представляется перспективным создание комбинации цефалоспоринов III поколения с ингибиторами бета-лактамаз.

К ингибиторам бета-лактамаз относятся клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам, тазобактам, авибактам и др. Клавулановая кислота обладает способностью связываться с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) грамположительных и грамотрицательных бактерий, в результате чего происходит лизис бактериальной стенки, однако клавулановая кислота проявляет минимальную активность по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* и энтерококкам, при этом наибольшая активность отмечается против бактероидов, стафилококков, стрептококков, хламидий, легионелл.

Сульбактам — вещество β-лактамной природы, способен, жертвуя собой, не-

обратимо связываться с β-лактамазами и таким образом ингибировать их активность. Сульбактам, кроме того, обладает антибактериальной активностью, преимущественно против *Acinetobacter* spp. и микроорганизмов рода *Bacteroides* и *Neisseria*. Механизм действия сульбактама заключается в том, что он проникает в бактериальную клетку и вызывает инактивацию ферментов бактерий путем создания связи с бета-лактамазами бактерий, происходит ацетилирование с последующим гидролизом созданного комплекса, тем самым обеспечивается доступ к микробной клетке, что вызывает ее гибель.

Сульбактам ингибирует ферменты грамотрицательных бактерий — *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, а также ингибирует бета-лактамазы *Staphylococcus aureus*, что весьма важно с хирургической точки зрения, так как указанные микроорганизмы наиболее часто выделяются у хирургических больных, в том числе и при перитоните.

Цефтриаксон — цефалоспориновый АБ III поколения, оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Препарат имеет широкий спектр противомикробного действия, который включает различные аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

После внутримышечного введения цефтриаксон быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5 ч. Обратимо связывается с альбуминами плазмы крови (85–95 %). Препарат длительно сохраняется в организме. Минимальные антимикробные концентрации определяются в крови в течение ≥ 24 ч. Цефтриаксон легко проникает в органы и жидкости организма (перитонеальную, плевральную, синовиальную, спинномозговую), а также в костную ткань, что определяет широкий круг показаний для его применения. Период полувыведения составляет 5,8–8,7 ч и значительно удлиняется у лиц в возрасте > 75 лет (16 ч), детей (6,5 дня), новорожденных (до 8 дней). В активной форме выделяется (до 50 %) почками в течение 48 ч,

частично выводится с желчью. Важно, что цефтриаксон и сульбактам не взаимодействуют между собой и не изменяют фармакокинетические показатели друг друга.

Одним из таких комбинированных препаратов является цефтриаксон 1000 мг/сульбактам 500 мг — Сульбактомакс (Mili Healthcare, Великобритания), который обладает широким спектром действия по отношению ко многим микроорганизмам и, что особенно важно, по отношению к *E.coli* как доминирующему возбудителю при перитоните, в том числе *Acinetobacter* spp., *B.fragilis*, *N.gonorrhoeae*. Кроме того, он обладает стойкостью к бета-лактамазам и металло-бета-лактамазам: препятствует быстрому распространению БЛРС/МБЛ-опосредованной антибиотикорезистентности. Обладает расширенным спектром активности, включая грамотрицательную флору, такую как *Acinetobacter baumannii*, дает возможность щадящего использования карбапенемов для терапии БЛРС-флоры, не имеет значимых побочных эффектов.

Область клинического применения цефтриаксона/сульбактама не отличается от таковой цефтриаксона. Добавление к нему сульбактама — синтетического сульфона пенициллановой кислоты — повышает микробиологическую активность комбинации за счет связывания сульбактама с пенициллинсвязывающими белками, на которые не действует цефтриаксон, и расширяет спектр антибактериальной активности за счет микроорганизмов, вырабатывающих цефалоспорины. Комбинированный препарат Сульбактомакс представляется более эффективной альтернативой незащищенным цефалоспорином в лечении пациентов с острой патологией органов брюшной полости. Ингибиторозащищенный цефтриаксон Сульбактомакс расширяет возможности терапии проблемных пациентов, в частности при перитоните и сепсисе.

Высокую эффективность Сульбактомакса в клинической практике при лечении отита отметили M.P. Ragnath et al. [25, 12]. Проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности Сульбактомакса в лечении инфекций органов дыхания и мочевыводящих путей [28]. Получены положительные результаты применения Сульбактомакса при острой негоспитальной пневмонии у детей. В.Г. Майданик [9], Л.О. Мальцева и соавт. сообщают о клинической и бактериологической эффективности Сульбактомакса при лечении тяжелого сепсиса [10].

Мы имеем опыт применения Сульбактомакса в комплексном лечении перитонита, который назначаем внутривенно, по 1,5–3 грамма каждые 12 часов. Сульбактомакс показал хорошую эффективность, что дает основание рекомендовать его применение как стартовую терапию в комплексном лечении перитонита.

С целью изучения эффективности Сульбактомакса у пациентов с хирургической абдоминальной инфекцией нами проведено экспериментальное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 60 белых крысах-самцах линии Vistar. Всем животным смоделировали гнойную рану (абсцесс). После оперативного вмешательства (хирургическая обработка гнойного очага) выполняли бактериологическое исследование раневого содержимого с определением антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов, среди которых были *Pr.mirabilis*, *E.coli*, *E.faecalis*, *St.epidermidis*, *E.cloacae*, *St.aureus*.

Частота выделения микроорганизмов была следующей: *Pr.mirabilis* встречался

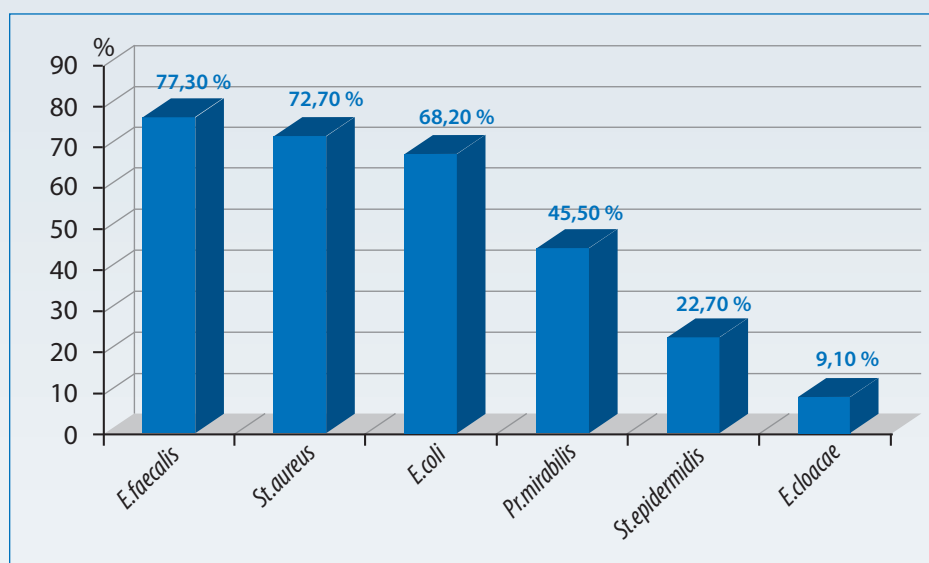


Рисунок 2. Частота выделения микроорганизмов из гнойной раны у животных

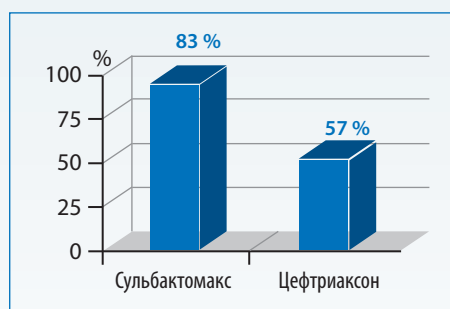


Рисунок 3. Сравнение антибиотикочувствительности *Pr.mirabilis*

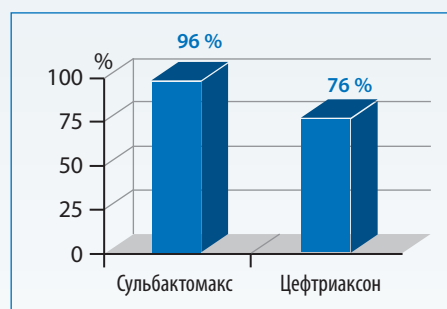


Рисунок 4. Сравнение антибиотикочувствительности *St.aureus*

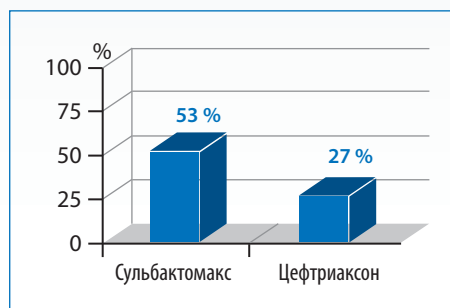


Рисунок 5. Сравнение антибиотикочувствительности *Ac.baumannii*

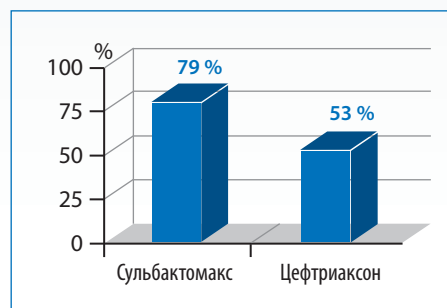


Рисунок 6. Сравнение антибиотикочувствительности *Ps.aeruginosa*

в 45,5 % ран, *E.coli* — в 68,2 %, *E.faecalis* — в 77,3 %, *St.epidermidis* — в 22,7 %, *E.cloacae* — в 9,1 %, *St.aureus* — в 72,7 % (рис. 2).

Монокультуры выделили в 27,3 % ран, микробные ассоциации выделялись со следующей частотой: 2 микроорганизма встречались в 22,7 % ран, 3 микроорганизма — в 40,9 %, 4 микроорганизма — в 9,1 %.

Выделенные штаммы вышеуказанных микроорганизмов определяли чувствительность к следующим антибиотикам: оксациллину, ампициллину, цефазолину, цефтриаксону, цефепиму, имипенему, меропенему, эртапенему, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, амикацину, тобрамицину, фосфомицину, Сульбактомаксу.

Отмечена высокая чувствительность выделенных микроорганизмов к левофлоксацину, меропенему, ванкомицину и Сульбактомаксу (рис. 3–6).

Проведенное нами исследование демонстрирует высокую чувствительность Сульбактомакса к выделенным у экспериментальных животных патогенам.

ВЫВОДЫ

1. Перитонит является сложной проблемой в абдоминальной хирургии. Острые заболевания органов брюшной полости осложняются перитонитом в 74,8 % случаев, с летальностью 33,3 %. Причиной летальных исходов были гнойно-септические осложнения и полиорганная недостаточность. Основной причиной неудовлетворительных резуль-

татов является позднее обращение больных за медицинской помощью.

2. Лейкоцитоз, МСМ, ЛИИ, СОЭ являются объективными критериями течения воспалительного процесса в брюшной полости и эффективности лечения.

3. Сульбактомакс — оригинальный препарат, может применяться для стартовой антибактериальной терапии, что позволяет получить инновационный, качественно новый уровень терапевтического действия в сравнении с терапевтическим эффектом от применения незащищенного цефтриаксона.

4. Сульбактомакс вводится 1–2 раза в сутки, внутривенно или внутримышечно, и может применяться с рождения ребенка. Доза антибиотика зависит от возраста и тяжести заболевания. Все это является обоснованием применения Сульбактомакса для стартовой терапии различных заболеваний, в том числе при перитоните и сепсисе.

5. Для преодоления антибиотикорезистентности необходимо:

- четко определять показания к антибиотикотерапии, не назначать антибиотики с профилактической целью;
- строго соблюдать принципы рациональной антибиотикотерапии;
- производить смену антибиотиков в процессе лечения согласно антибиотикограмме;
- для борьбы с нозокомиальными инфекциями производить смену антибиотиков, применяемых в стационарах, каждые 3 года;
- создавать новые антибиотики или их сочетания с существующими антибиотиками. ■

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М., 2011. — 99 с.
2. Андреева И.В. и соавт. Антибактериальные препараты в клинической практике / Под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 227 с.
3. Бельева О.А. Комплексное лечение перитонита и профилактика его осложнений: Дис... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 375 с.
4. Бондарев Р.В. Особливості антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні хворих на гострий розлитий перитоніт / Р.В. Бондарев // Шпитальна хірургія. — 2008. — № 1. — С. 98–100
5. Бойко В.В., Иванова Ю.В., Головина О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей интраабдоминальной инфекции (обзор литературы и собственные исследования) // Хірургія України. — 2016. — № 4. — С. 108–116.
6. Гончар М.Г., Кучірка Я.М. Сучасні методи лікування загального перитоніту // Український журнал хірургії. — 2011. — № 6 (15). — С. 90–92.
7. Киселева К.А. Антибиотики как угроза // Коммерсант. Власть. — 2000. — 25. — С. 40–42.
8. Криворучко І.А., Жуков В.І., Повелченко М.С., Андреев С.А. Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису // Клінічна хірургія. — 2014. — № 3. — С. 5–9.
9. Майданик В.Г., Юхименко Г.Г. За результатами клінічного дослідження ефективності цефтріаксону/сульбактаму (Сульбактомаксу) при гострій негоспітальній пневмонії у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія.
10. Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Черненко В.Г., Мосенцев М.М. Клиническая и бактериологическая эффективность ингибитор-защищенного цефтриаксона (Сульбактомакса) при лечении тяжелого сепсиса // Жіночий лікар. — 2008. — № 5. — С. 28–32.
11. Москаленко В.З., Лосицький О.О., Веселый С.В. Етіопатогенез та лікування гнійного перитоніту у дітей // Шпитальна хірургія. — 1998. — № 1. — С. 101–106.
12. Паламарчук В.В., Могилівська Н.М. Досвід застосування Сульбактомаксу для лікування лорнокологічних хворих з післяопераційними ускладненнями // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2008. — № 4. — С. 74–78.
13. Распространенный гнойный перитонит / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, С.Н. Тесленко, А.В. Сивожелезов. — Х.: Прапор, 2008. — 280 с.
14. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления // Клин. фармакол. и тер. — 2006. — 15 (2). — С. 7–13.
15. Яковлев С.В. Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 2–8.
16. Boucher H.W. CID. — 2009. — 48. — 1–12.
17. Brinas L., Lantero M., de Diego I., Alvarez M., Zarazaga M., Torres C. Mechanisms of resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a Spanish hospital // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — 56 (6). — 1107–10.
18. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification of beta-lactamases and its correlation with molecular structure // Agents Chemother. — 1995. — 39. — 1211–1233.
19. Carton R., Coque T.M. The CTX-M beta-lactamase pandemic // Curr. Opin. Microbiol. — 2006. — 9. — 466–475.
20. Donowitz G.R., Masndell G.L. B-lactam antibiotics. (second of two parts) // N. Engl. J. Med. — 1998. — 310. — 490.
21. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F. Molecular detection of antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — V. 14, № 4. — P. 836–871.
22. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions // Lancet Infect. Dis. — 2013. — № 13 (12). — P. 1057–1098
23. Moellering R.C. Jr. Meeting the challenges of beta-lactamases // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — 31 (suppl. A). — 1–8.
24. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 315–322.
25. Ragnath M.P., Mitra D., Sasmal D. Case reports: Otitis media treatment with Sulbactam // Pharmacologyonline. — 2011. — V. 2. — P. 8–11.
26. Ryan R.P., Dow J.M. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria // Microbiology. — 2008. — V. 154. — P. 1845–1858.
27. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. April 2014.
28. Xiaojuan Xin, Li Jian, Xiaoying Xia, Bei Jia, Wenxiang Huang, Chongzhi Li, Changzheng Wang, Lixin Zhou, Xiuzhen Sun, Xinghuo Tang, Yijiang Huang, Yunkui Zhu and Weili Zhang A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. — 2013. — V. 12. — 38.
29. Yin G., Wang H.H., Davies J. Antibiotics as signaling molecules // Phil. Trans. R. Soc. B. — 2007. — V. 362. — P. 1195–1200. ■