



ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Определить основных возбудителей распространенного перитонита при различных уровнях нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. В перитонеальном экссудате 144 пациентов с распространенным перитонитом идентифицированы аэробные и анаэробные микроорганизмы с помощью тест-систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН», определена их чувствительность к антибактериальным препаратам с помощью тест-систем «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН», разработанных в УО «Витебский государственный медицинский университет». В зависимости от уровня нарушения целостности желудочно-кишечного тракта выделялись следующие варианты патологического процесса: перитонит как осложнение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (1-й уровень – 59 пациентов); как осложнение заболеваний тонкой кишки (2-й уровень – 23 пациента); как осложнение заболеваний толстой кишки (3-й уровень – 62 пациента).

Результаты. При локализации перфорации на 3-м уровне во всех посевах определялась бактериальная микрофлора, на 1-м уровне в 27,1% случаев посева были стерильными, на 2-м уровне – в 8,7%. При 1-м уровне в перитонеальном экссудате определялись *E. coli* (34,04%) и грамположительная аэробная микрофлора, *B. fragilis* только в 20,3%. При 2-м уровне преобладала грамотрицательная микрофлора, в основном *E. coli* (65,21%), участие анаэробов достигало 69,6%. В посевах при перфорации на 3-м уровне чаще определялась грамотрицательная аэробная микрофлора: *E. coli* (55,36%) и *Klebsiella spp.* (16,07%) – с доминированием анаэробного компонента, который достигал 88,7%. Максимальным антибактериальным влиянием на аэробную микрофлору обладали имипенем (91,3% чувствительных микроорганизмов), амикацин (88,1%), ципрофлоксацин (88,1%), меропенем (84,2%). Анаэробная неклостридиальная микрофлора перитонеального экссудата была наиболее чувствительна к меропенему (98,1%), имипенему (96,1%) и метронидазолу (91,3%).

Заключение. Назначение антибактериальной терапии при лечении пациентов с распространенным перитонитом необходимо проводить с учетом уровня нарушения целостности желудочно-кишечного тракта. Полученные данные будут способствовать созданию современных эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: распространенный перитонит, идентификация микроорганизмов, тест-системы, кишечная микрофлора, определение чувствительности, антибактериальные препараты

Objective. To determine the main causative agents of diffuse peritonitis at various levels of the gastrointestinal tract damage.

Methods. The aerobic and anaerobic microorganisms were identified in the peritoneal exudate of 144 patients with diffuse peritonitis using test systems «ENTER-ID» and «AN-ID»; their sensitivity to antibacterial drugs was determined with the test systems «AB-ENTER», «AB-GRAM(-)», «AB-PSEV», «AB-AN», designed in EE “Vitebsk State Medical University”. Depending on the level of the gastrointestinal tract damage, the following variants of the pathological process were identified: peritonitis as a complication of the stomach and duodenum diseases (1st level – 59 patients); as a complication of the small intestine diseases (2nd level – 23 patients); as a complication of the large intestine diseases (3rd level – 62 patients).

Results. In case of perforation localization on the 3rd level bacterial microflora was determined in all inoculations, on the 1st level the inoculations proved to be sterile in 27,1% of the cases, on the 2nd level – in 8,7%. On the 1st level *E. coli* (34,04%) and gram-positive aerobic microflora were identified in the peritoneal exudate, *B. fragilis* – only in 20,3%. On the 2nd level in the inoculations gram-negative aerobic microflora prevailed, mainly represented by *E. coli* (65,21%), anaerobic microflora reached 69,6%. In the inoculations on the 3rd level gram-negative aerobic microflora was more often determined: *E. coli* (55,36%) and *Klebsiella spp.* (16,07%), with the dominance of anaerobic component which reached 88,7%. Imipenem (91,3% sensitive microorganisms), amikacin (88,1%), ciprofloxacin (88,1%), meropenem (84,2%) had maximum antibacterial effect on aerobic component. Anaerobic non-clostridial microflora of the peritoneal exudate was most sensitive to meropenem (98,1%), imipenem (96,1%) and metronidazole (91,3%).

Conclusions. Administration of antimicrobial therapy in the treatment of patients with diffuse peritonitis should be carried out taking into account the level of the gastrointestinal tract damage. The obtained data will contribute to the creation of the modern efficient schemes of empiric antimicrobial therapy in the treatment of this disease.

Keywords: diffuse peritonitis, identification of microorganisms, test systems, gastrointestinal microbiome, sensitivity determination, anti-bacterial agents

Novosti Khirurgii. 2017 Nov-Dec; Vol 25 (6): 589-599

Etiological Structure of Diffuse Peritonitis at Various Levels of the Gastrointestinal Tract Damage

A.M. Kupchenko, V.A. Kosinets

Введение

Распространенный перитонит встречается у 15-30% пациентов хирургического профиля как следствие острых воспалительных заболеваний (острого аппендицита, острого холецистита, острого дивертикулита, нагноившихся кист поджелудочной железы), нарушения целостности полых органов и травм органов брюшной полости [1, 2, 3]. Послеоперационный перитонит, как правило, развивается вследствие несостоятельности швов анастомозов желудочно-кишечного тракта, спаечной кишечной непроходимости [4, 5, 6]. На исход заболевания оказывают непосредственное влияние источник инфекции, степень пареза кишечника и интраабдоминальной гипертензии, а также выраженность абдоминального сепсиса [1, 5, 7, 8]. Этиопатогенез заболевания зависит от уровня нахождения источника на протяжении желудочно-кишечного тракта и, соответственно, содержимого полого органа, поступающего в брюшную полость.

В патогенезе перитонита ведущим фактором, как правило, выступает полимикробная инфекция, чаще вызванная как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами [1, 4, 7, 8, 9]. Большинство аэробных микроорганизмов – энтеробактерии (более 85% от их общего числа), представленные как монокультурой, так и в комбинации с энтерококками, стафилококками, стрептококками. Ассоциации неклостридиальных анаэробных бактерий и аэробная микрофлора высеваются в 60-69% случаев, только анаэробные – в 15-30% случаев [10, 11, 12, 13]. Аэробы и анаэробы по-разному влияют на течение распространенного перитонита. Аэробы преобладают на начальных этапах процесса, анаэробы же присоединяются на поздних стадиях и в основном ответственны за развитие гнойных осложнений [13]. Кроме того, увеличивается количество микроорганизмов со сниженной чувствительностью к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения перитонита [1, 2, 8].

Особую роль в диагностике, профилактике и лечении распространенного перитонита играет бактериологическое исследование, так как позволяет идентифицировать возбудитель, определить его чувствительность к антимикроб-

ным препаратам, что крайне важно для правильного выбора антибактериального препарата и разработки схем эмпирической терапии [4, 12]. Использование тест-систем для этих целей является наиболее целесообразным, так как позволяет упростить и ускорить проведение исследований, расширить спектр определяемых антибиотиков, получить достоверные и воспроизводимые результаты [12]. В связи с этим крайне актуальна потребность в регулярных эпидемиологических исследованиях, которые диагностировали бы микроорганизмы в конкретном стационаре и определяли чувствительность к антибактериальным препаратам при разработке рекомендаций для антибактериальной терапии распространенного перитонита [1, 9, 12].

Таким образом, микробиологическая диагностика возбудителя и быстрое предоставление результатов чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам являются основными факторами, которые определяют рациональный выбор и назначение адекватной антимикробной терапии при лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Цель. Определить основных возбудителей распространенного перитонита при различных уровнях нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

В перитонеальном экссудате 144 пациентов с распространенным перитонитом, проходивших лечение в хирургических отделениях УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2010-2014 гг., проводилась идентификация аэробной и факультативной анаэробной микрофлоры с помощью тест-систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН» соответственно, а также определение чувствительности к антибактериальным препаратам с помощью тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН».

Группа пациентов состояла из 144 человек: 88 мужчин (61,1%) и 56 женщин (38,9%). Средний возраст пациентов – 57,29±18,09 года (M±σ), min=18 лет, max=92 года. Пациенты трудоспособного возраста составили 50,7% (73 человека).

В зависимости от локализации нахождения источника перитонита на протяжении желудочно-кишечного тракта были выделены следующие уровни:

1-й уровень — перитонит как осложнение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (59 пациентов);

2-й уровень — перитонит как осложнение заболеваний тонкой кишки (23 пациента);

3-й уровень — перитонит как осложнение заболеваний толстой кишки (62 пациента).

Гендерная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Выпот из брюшной полости пациентов с распространенным перитонитом брали стерильным ватным тампоном и помещали в стерильную пробирку, плотно укупоривали и доставляли в бактериологическую лабораторию. Сначала производили микроскопию перитонеального экссудата, затем осуществляли посев исследуемого материала на дифференциально-диагностические среды. Засеянные питательные среды инкубировали при 37°C в течение 24-48 часов, затем отбирали по 3-5 колоний каждого вида. Транспортировку и культивирование анаэробов производили на бульоне Schaedler фирмы «Veston Dickinson». Создание анаэробных условий осуществлялось с помощью систем «Анаэропак H₂+CO₂», наборов «Generbox anaer + indicator» фирмы «BioMerieux», «Gas Pak Plus» фирмы «Veston Dickinson», а также с использованием анаэрогенов МИ-752. В качестве бескислородного газа использовали азот «особой чистоты».

Идентификацию микрофлоры перитонеального экссудата проводили с помощью разработанных в УО «Витебский государственный медицинский университет», зарегистрированных Министрством Здравоохранения Республики Беларусь и внедренных в производство тест-систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН» для идентификации грамотрицательных аэробных и облигатно-анаэробных бактерий соответственно. Тест-система «ИД-ЭНТЕР» включает 24 теста для регистрации расщепления дегидрированных субстратов, позволяющих определять способность микроорганизмов утилизировать углеводороды, глюкозаминидазную, галактозидазную, глюкозидазную, галактуронидазную, уреазную активность, способность гидролизировать малонат

натрия и выработку индола при ферментации L-триптофана, содержит тесты на утилизацию L-арабита, что дает возможность идентифицировать 64 вида грамотрицательных микроорганизмов, наиболее часто вызывающих гнойно-воспалительные заболевания. Тест-система «ИД-ЭНТЕР» соответствует техническим требованиям по параметрам оценки качества и воспроизводимости (95,1%), диагностической специфичности (сопоставимость результатов по сравнению с референс-методом 97,25%).

Для идентификации облигатно-анаэробных микроорганизмов стандартные количества бактериальной взвеси вносили в лунки планшета тест-системы «ИД-АН», после чего инкубировали при температуре 36±2°C в термостате 4-6 часов. Тест-система «ИД-АН» для идентификации облигатно-анаэробных бактерий включает 22 теста для определения ферментативной активности микроорганизмов, тесты для оценки способности утилизировать углеводороды и глютаминовую кислоту, группу тестов для определения глюкозаминидазной, галактозидазной и глюкозидазной активности и другие. Тест-система соответствует техническим требованиям как по параметрам оценки качества и воспроизводимости (94,2%), так и по параметру диагностической специфичности (сопоставимость результатов по сравнению с референс-методом 96,35%). Ее преимуществом являются временные затраты на исследование: идентификация занимает до 20 минут для 4 штаммов микроорганизмов, необходимое время инкубации составляет 4-6 часов, учет результатов занимает 7-10 минут.

Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам в УО «Витебский государственный медицинский университет» разработаны, зарегистрированы Министрством здравоохранения Республики Беларусь и внедрены в производство тест-системы «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН», которые позволяют определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам из групп карбапенемов, пенициллинов, ингибиторзащищенных бета-лактамов, цефалоспоринов, монобактамов, сульфаниламидов, макролидов, аминогликозидов, производных хиноксалина и фторхинолонов,

Таблица 1

Распределение пациентов с распространенным перитонитом по полу

Пол	1-й уровень повреждения желудочно-кишечного тракта (59 пациентов)	2-й уровень повреждения желудочно-кишечного тракта (23 пациента)	3-й уровень повреждения желудочно-кишечного тракта (62 пациента)
Мужчины	43 (72,9%)	17 (73,9%)	28 (45,2%)
Женщины	16 (27,1%)	6 (26,1%)	34 (54,8%)

наиболее часто использующихся в лечебных учреждениях Республики Беларусь. Данные тест-системы позволяют снизить временные затраты на исследование чувствительности к антибактериальным препаратам до 17 минут для 4 штаммов микроорганизмов вместо 3–4 часов, учет результатов — до 5 минут.

Инструментальный учет производили с помощью комплексной автоматизированной системы, состоящей из фотометра универсального Ф300, адаптированного для учета результатов по изменению цвета пробы, и компьютера с программным обеспечением New ID, разработанным совместно с производственным объединением «Витязь» (Республика Беларусь).

Статистика

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины. Определяли долю (%) от общего числа случаев, с целью оценки достоверности различий использовали критерий χ^2 Пирсона и таблицы сопряженности. Статистически значимыми считали результаты, имевшие значение вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

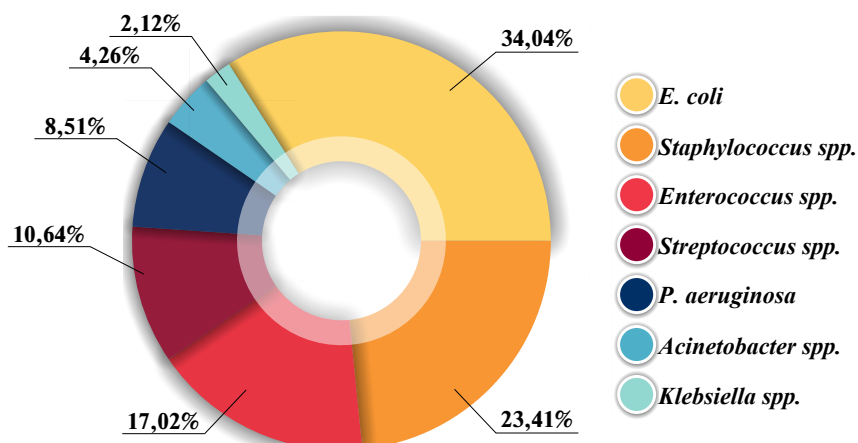
Наиболее часто причиной распространенного перитонита с локализацией источника на 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта была прободная язва двенадцатиперстной кишки (36 пациентов (61%)) и желудка (19 пациентов (32,2%)). До 6 часов от начала заболевания поступил 21 пациент (35,6%), 17 (28,8%) пациентов поступили в течение суток, и 21 пациент — (35,6%) спустя 24 часа от начала заболевания.

У 16 пациентов (27,1%) патогенной микрофлоры в перитонеальном экссудате выявлено не было, а присоединение анаэробных бактерий наблюдалось у 12 пациентов (20,3%) и зависело от длительности перитонита. При поступлении до 6 часов от начала заболевания анаэробная микрофлора не определялась, а при поступлении в течение 24 часов от начала заболевания была выявлена у 3 пациентов, при поступлении более чем через 24 часа — у 9 пациентов.

Среди выделенных 47 штаммов аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто в посевах перитонеального экссудата при 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта определяли *E. coli* (16 штаммов (34,04%)) и представителей грамположительной аэробной микрофлоры: *Staphylococcus spp.* — 11 штаммов (23,41%), *Enterococcus spp.* — 8 штаммов (17,02%), *Streptococcus spp.* — 5 штаммов (10,64%), а также *P. aeruginosa* — 4 штамма (8,51%), *Acinetobacter spp.* — 2 штамма (4,26%), *Klebsiella spp.* — 1 штамм (2,12%). Из представителей анаэробной микрофлоры выделили только *B. fragilis* — 12 штаммов (20,3% случаев) (рис. 1).

Представители семейства энтеробактерий *E. coli* обладали низкой чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: к цефоперазону, доксициклину, хлорамфениколу было выявлено по 7 чувствительных штаммов (43,7%), ко-тримоксазолу — 6 штаммов (37,5%), ванкомицину — 5 штаммов (31,2%), цефалексину — 1 штамм (6,2%). Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* при 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали следующие антибактериальные препараты: имипенем, амикацин, цефотаксим — по 16 чувствительных штаммов (100%), цефтазидим, цефепим — по 15 штаммов (93,8%),

Рис. 1. Видовой состав аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом при 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.



меропенем, офлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин — по 14 чувствительных штаммов (87,5%), ломефлоксацин, цефтриаксон — по 13 штаммов (81,3%).

В отношении *Staphylococcus spp.* наибольшей активностью обладали ципрофлоксацин — 11 чувствительных штаммов (100%), меропенем, имипенем, амикацин, ванкомицин, офлоксацин — по 9 штаммов (81,8%).

Микроорганизмы рода *Enterococcus spp.* были резистентны к гентамицину, ванкомицину, ко-тримоксазолу и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: ампициллину, амоксициллину + клавуланату, цефалексину, цефтриаксону, имипенему, меропенему, амикацину, клиндамицину, ципрофлоксацину, ломефлоксацину, норфлоксацину, моксифлоксацину.

Стрептококки были устойчивы к ампициллину, амоксициллину + клавуланату, доксициклину, хлорамфениколу, ванкомицину, диоксицину и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: цефалексину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, гентамицину, нетилмицину, амикацину, азитромицину, клиндамицину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, ко-тримоксазолу.

Наибольшей эффективностью в отношении *P. aeruginosa* обладали: ципрофлоксацин, офлоксацин, амикацин — по 4 чувствительных штамма (100%).

Возбудители рода *Bacteroides spp.* при 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были резистентны к пенициллину, амоксициллину, тикарциллину. Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали меропенем, имипенем, метронидазол, моксифлоксацин и тикарциллин + клавуланат —

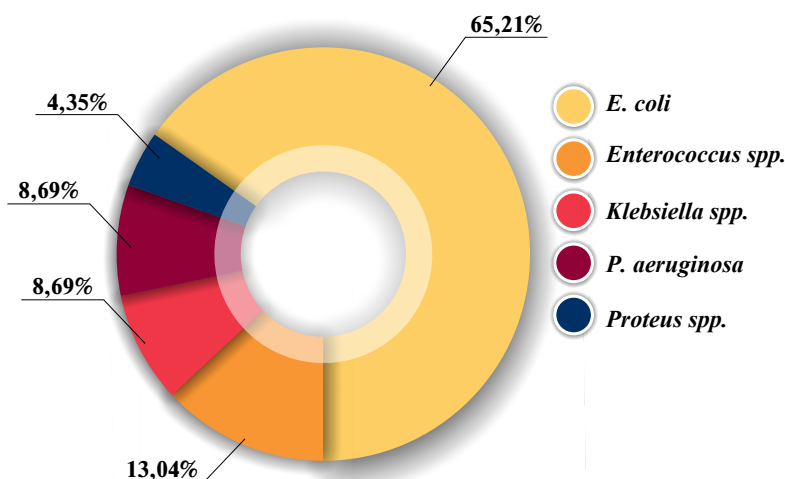
по 12 чувствительных штаммов (100%).

Наиболее частыми причинами распространенного перитонита при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта являются перфорация язвы тонкой кишки (8 пациентов (34,8%)), болезнь Крона (6 пациентов (26,1%)), острая тонкокишечная непроходимость (5 пациентов (21,7%)) и травма тонкой кишки (4 пациента (17,4%)). Большинство пациентов (16 человек (69,6%)) поступили в стационар спустя 24 часа от начала заболевания. При бактериологическом исследовании перитонеального экссудата на 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта в 2 случаях (8,7%) патогенной микрофлоры не было выявлено, в посевах преобладала грамотрицательная микрофлора, анаэробные микроорганизмы выявлены у 16 пациентов (69,6%), что в 3,4 раза больше, чем у пациентов с локализацией источника на 1-м уровне (χ^2 Пирсона=12,48; $p=0,0004$).

Среди выделенных 23 штаммов аэробных микроорганизмов в посевах перитонеального экссудата при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта определяли *E. coli* — 15 штаммов (65,21%) (по сравнению с 1-м уровнем увеличение в 1,9 раза (χ^2 Пирсона=6,08, $p=0,0137$)), *Enterococcus spp.* — 3 штамма (13,04%), *Klebsiella spp.* — 2 штамма (8,69%), *P. aeruginosa* — 2 штамма (8,69%), *Proteus spp.* — 1 штамм (4,35%) (рис. 2).

Штаммы *E. coli* обладали низкой чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: цефоперазону, клиндамицину — по 6 чувствительных штаммов (40,0%), амоксициллину + клавуланату — 4 штамма (26,7%), а также ампициллину — 1 штамм (6,7%). Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-ки-

Рис. 2. Видовой состав аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.



шечного тракта обладали: имипенем – 14 чувствительных штаммов (93,3%), меропенем, амикацин, цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, офлоксацин – по 12 штаммов (80,0%), ципрофлоксацин – 11 штаммов (73,3%).

Среди выделенных 19 штаммов облигатных анаэробных микроорганизмов при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта представителей рода *Bacteroides spp.* было 14 штаммов (73,68%), *Eubacterium spp.* – 1 штамм (5,26%), *Peptostreptococcus spp.* – 1 штамм (5,26%), *Bifidobacterium spp.* – 1 штамм (5,26%), *Clostridium spp.* – 1 штамм (5,26%), недифференцированных грамотрицательных палочек – 1 штамм (5,26%) (рис. 3).

Возбудители рода *Bacteroides spp.* при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были резистентны к пенициллину, обладали низкой чувствительностью к тикарциллину, моксифлоксацину – 7 чувствительных штаммов (50,0%), амоксициллину – 3 штамма (21,4%). Защищенные пенициллины были более эффективны: тикарциллин + клавуланат – 11 чувствительных штаммов (78,6%), амоксициллин + клавуланат – 10 чувствительных штаммов (71,4%). Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали меропенем – 14 штаммов (100%), имипенем, клиндамицин – по 13 штаммов (92,9%) и метронидазол – 12 штаммов (85,7%).

Причинами распространенного перитонита при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были острый аппендицит (38 пациентов (61,3%)), перфорация рака толстой кишки (12 пациентов (19,35%)) и перфорация толстой кишки нераковой этиологии (12 пациентов (19,35%)). При этом большинство пациентов (46 человек (74,2%)) обратились за медицинской помощью более чем через 24 часа от начала заболевания. В по-

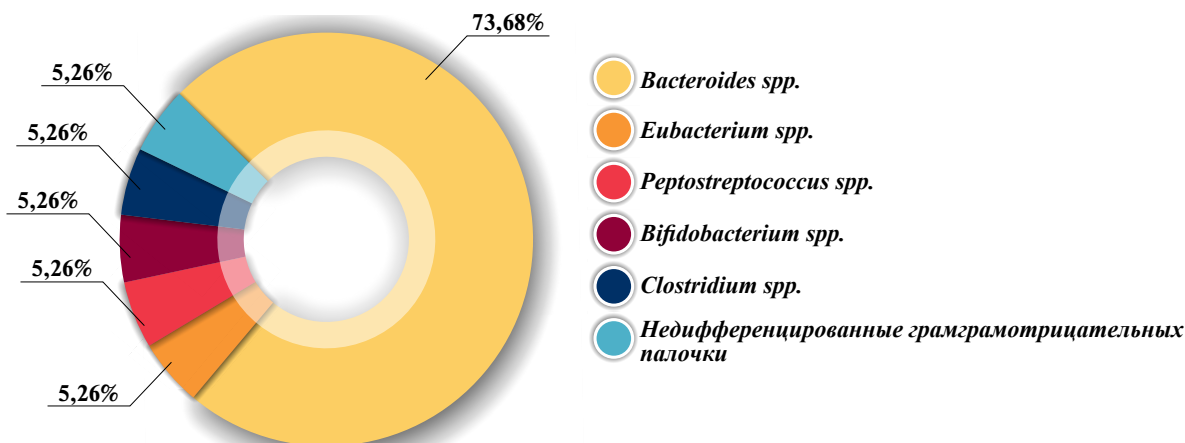
севах перитонеального экссудата преобладала смешанная микрофлора с доминированием анаэробного компонента, который определялся у 55 пациентов (88,7%), что в 4,4 раза больше, чем при 1-ом уровне (χ^2 Пирсона=57,19, $p=0,00001$) и в 1,3 раза больше, чем при 2-ом уровне (χ^2 Пирсона=4,47; $p=0,0345$).

Среди выделенных 56 штаммов аэробных микроорганизмов при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта были представители *E. coli* – 31 штамм (55,36%) (по сравнению с 1-м уровнем увеличение в 1,6 раза (χ^2 Пирсона=4,68, $p=0,0305$)), *Klebsiella spp.* – 9 штаммов (16,07%), *Streptococcus spp.* – 5 штаммов (8,92%), *P. aeruginosa* – 4 штамма (7,14%), *Enterococcus spp.* – 3 штамма (5,36%), *Proteus spp.* – 3 штамма (5,36%), *Acinetobacter spp.* – 1 штамм (1,78%) (рис. 4).

При этом штаммы *E. coli* имели низкую чувствительность к амоксициллину + клавуланату – 15 чувствительных штаммов (48,4%), цефалексину и хлорамфениколу – по 14 чувствительных штаммов (45,2%), ампициллину – 10 штаммов (32,3%), а также клиндамицину – 8 штаммов (25,8%). Наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали следующие антибактериальные препараты: имипенем, амикацин – по 29 чувствительных штаммов (93,5%), меропенем, цефтазидим, цефотаксим, моксифлоксацин – по 28 чувствительных штаммов (90,3%), ципрофлоксацин, цефепим – по 27 штаммов (87,1%), левофлоксацин, норфлоксацин – по 26 штаммов (83,9%), офлоксацин – 25 штаммов (80,6%).

Возбудители рода *Klebsiella spp.* при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта обладали низкой чувствительностью к амоксициллин + клавуланату, азитромицину, хлорамфениколу, ванкомицину –

Рис. 3. Видовой состав анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом при 2-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.



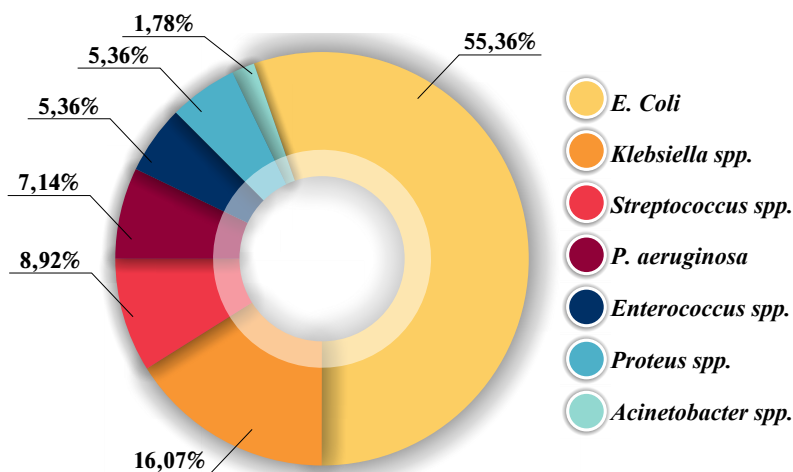


Рис. 4. Видовой состав аэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.

по 3 чувствительных штамма (33,3%), ампициллину, цефалексину – по 2 штамма (22,2%), клиндамицину – 1 штамм (11,1%). Наибольшей эффективностью в отношении *Klebsiella spp.* обладали ципрофлоксацин – 9 штаммов (100%), меропенем, имипенем, амикацин – по 8 штаммов (88,9%).

У представителей рода *Streptococcus spp.* была низкая чувствительность к большинству антибактериальных препаратов, обладали 100% чувствительностью только к следующим антибактериальным препаратам: имипенему, меропенему, левофлоксацину, норфлоксацину, моксифлоксацину.

Наибольшей эффективностью в отношении *P.aeruginosa* обладали ципрофлоксацин (100%) и имипенем (100%).

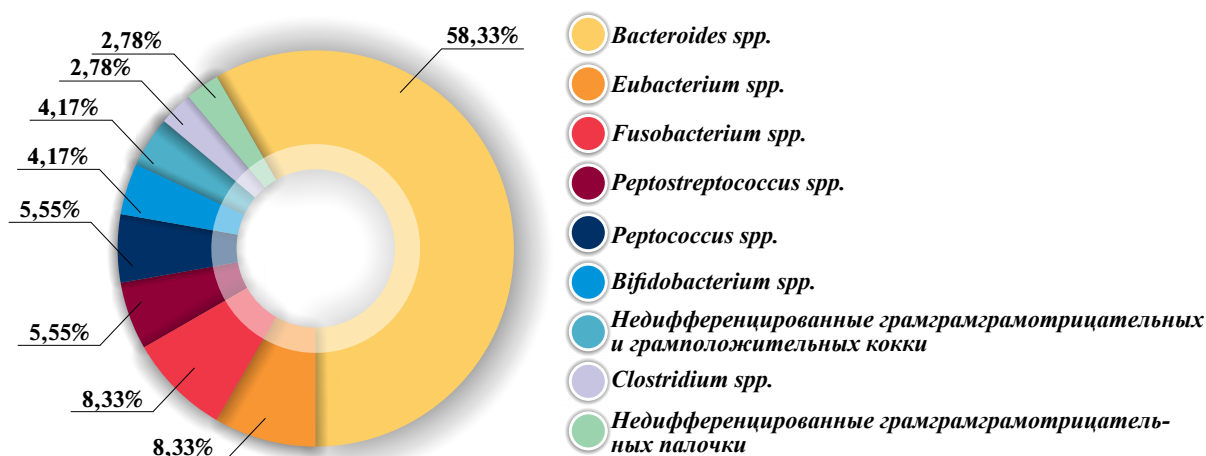
Микроорганизмы рода *Enterococcus spp.* были резистентны к ампициллину, цефтазидиму, цефепиму, клиндамицину и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: цефотаксиму,

цефоперазону, азтреонаму, имипенему, гентамицину, азитромицину, ванкомицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину, диоксидину, ко-тримоксазолу.

Микроорганизмы рода *Proteus spp.* были резистентны к бета-лактамам антибиотикам: ампициллину, амоксициллин + клавуланату и обладали 100% чувствительностью к следующим антибактериальным препаратам: цефепиму, офлоксацину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, меропенему, имипенему, амикацину, диоксидину.

Среди выделенных 72 штаммов облигатных анаэробных микроорганизмов представителей рода *Bacteroides spp.* было 42 штамма (58,33%), *Eubacterium spp.* – 6 штаммов (8,33%), *Fusobacterium spp.* – 6 штаммов (8,33%), *Peptostreptococcus spp.* – 4 штамма (5,55%), *Peptococcus spp.* – 4 штамма (5,55%), *Bifidobacterium spp.* – 3 штамма (4,17%), недифференцированных грамположительных и грамотрицательных кокков – 3

Рис. 5. Видовой состав анаэробной микрофлоры перитонеального экссудата пациентов с распространенным перитонитом при 3-е уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта.



штамма (4,17%), недифференцированных грам-отрицательных) палочек – 2 штамма (2,78%), *Clostridium spp.* – 2 штамма (2,78%), (рис. 5).

Микроорганизмы рода *Bacteroides spp.* были резистентны к пенициллину, обладали низкой чувствительностью к хлорамфениколу – 10 чувствительных штаммов (23,8%), а также амоксициллину, тикарциллину – по 9 штаммов (21,4%). Защищенные пенициллины были более эффективны: тикарциллин + клавуланат – 28 штаммов (66,7%), амоксициллин + клавуланат – 25 штаммов (59,5%). Наибольшей эффективностью в отношении *Bacteroides spp.* обладали карбапенемы: меропенем, имипенем – по 42 штамма (100%) и метронидазол – 40 штаммов (95,2%).

Выделенные штаммы *Fusobacterium spp.* и *Eubacterium spp.* имели низкую чувствительность к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: тикарциллину, амоксициллину – по 2 штамма (33,3%), пенициллину – по 1 штамму (16,7%), а также к некоторым защищенным пенициллинам – амоксициллин + клавуланату – по 4 штамма (66,7%). Эффективными в отношении этих микроорганизмов были меропенем, имипенем – по 6 штаммов (100%), моксифлоксацин и метронидазол – по 5 штаммов (83,3%).

Выделенные штаммы *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, обладали низкой чувствительностью к антибактериальным препаратам группы бета-лактамов: пенициллину, амоксициллину и тикарциллину, а также хлорамфениколу. Наиболее эффективными в отношении данных микроорганизмов были карбапенемы (100%) и тикарциллин + клавуланат (100%).

Недифференцированные грамотрицательные палочки, грамотрицательные и грамположительные кокки обладали 100% чувствительностью к защищенным пенициллинам: тикарциллин + клавуланату и амоксициллин + клавуланату, карбапенемам: меропенему, имипенему и метронидазолу.

Отмечалась резистентность возбудителей рода *Clostridium spp.* к пенициллину, амоксициллину, хлорамфениколу. Высокоэффективное действие на *Clostridium spp.* оказывали некоторые защищенные пенициллины: тикарциллин + клавуланат (100%) и меропенем (100%), метронидазол (100%).

Обсуждение

Этиологическая структура распространенного перитонита зависит от уровня повреждения желудочно-кишечного тракта и, соответственно, содержимого полого органа,

поступающего в брюшную полость, а также времени поступления пациента от начала заболевания.

При локализации источника на 1-м уровне повреждения желудочно-кишечного тракта в брюшную полость поступает содержимое желудка и двенадцатиперстной кишки, которое не отличается большим разнообразием патогенной микрофлоры. У 16 пациентов (27,1%) посевы перитонеального экссудата были стерильные, а присоединение анаэробных бактерий наблюдалось у 12 пациентов (20,3%) и зависело от длительности перитонита (в основном при поступлении более чем через 24 часа от начала заболевания). Наиболее часто в посевах перитонеального экссудата при 1-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта определяли *E. coli* (34,04%) и грамположительную аэробную микрофлору.

В случаях локализации источника перитонита на 2-ом уровне повреждения желудочно-кишечного тракта микрофлора перитонеального экссудата была чаще представлена несколькими возбудителями, принадлежащими к разным родам. В посевах преобладала грамотрицательная аэробная микрофлора, анаэробные микроорганизмы выявлены у 16 пациентов (69,6%), что в 3,4 раза больше, чем у пациентов с источником перитонита на 1-м уровне (χ^2 Пирсона=12,48, $p=0,0004$).

При 3-ем уровне повреждения желудочно-кишечного тракта в посевах определялась смешанная аэробно-анаэробная инфекция, наиболее часто представленная сочетанием *E. coli* и *B. fragilis*. Анаэробная микрофлора выявлялась у 88,7% пациентов, что в 4,4 раза больше, чем при 1-м уровне (χ^2 Пирсона=57,19, $p=0,00001$) и в 1,3 раза больше, чем при 2-м уровне (χ^2 Пирсона=4,47, $p=0,0345$).

На основании полученных нами результатов о чувствительности микрофлоры, выделенной из экссудата брюшной полости пациентов с распространенным перитонитом, составлены перечни антибактериальных препаратов, которые могут использоваться с целью проведения эмпирической антибактериальной терапии. Учитывались препараты, к которым чувствительность микроорганизмов составляла свыше 80%. Перечень данных препаратов представлен в таблице 2.

Назначение антибактериальной терапии при лечении пациентов с распространенным перитонитом необходимо проводить, учитывая уровень нарушения целостности желудочно-кишечного тракта. Данные об этиологической структуре возбудителей распространенного перитонита и чувствительности микроорганизмов

Перечень антибактериальных препаратов для эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов с распространенным перитонитом

Причины перитонита	Основные возбудители	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
1-й уровень нарушения целостности желудочно-кишечного тракта: перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, рак желудка	<i>E.coli</i> <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	1. Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4 2 раза в сутки); 2. Цефалоспорины III – IV поколения (цефотаксим 2,0×3 раза в сутки, или цефтриаксон 1,0 2 раза в сутки, или цефепим 2,0 2 раза в сутки); 3. Метронидазол (0,5%-100,0 3 раза в сутки)	1. Карбапенемы (имипенем 1,0 3 раза в сутки или меропенем 1,0 3 раза в сутки) 2. Фторхинолоны IV поколения (моксифлоксацин 0,4 1 раз в сутки) 3. Аминогликозиды (амикацин 0,5 3 раза в сутки) 4. Гликопептиды (ванкомицин 1,0 2 раза в сутки)
2-й уровень нарушения целостности желудочно-кишечного тракта: перфорация язвы или травма тонкой кишки, ОКН, болезнь Крона	<i>E.coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	1. Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4 2 раза в сутки) 2. Цефалоспорины III – IV поколения (цефотаксим 2,0 3 раза в сутки или цефтриаксон 1,0 2 раза в сутки, или цефепим 2,0 2 раза в сутки) 3. Метронидазол (0,5%-100,0 3 раза в сутки)	1. Карбапенемы (имипенем 1,0 3 раза в сутки или меропенем 1,0×3 раза в сутки) 2. Аминогликозиды (амикацин 0,5 3 раза в сутки)
3-й уровень нарушения целостности желудочно-кишечного тракта: острый аппендицит, перфорация толстой кишки нераковой этиологии, рак толстой кишки	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	1. Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин 0,4 2 раза в сутки) 2. Цефалоспорины III-IV поколения (цефотаксим 2,0 3 раза в сутки или цефтазидим 2,0 3 раза в сутки, или цефепим 2,0 2 раза в сутки) 3. Метронидазол (0,5%-100,0 3 раза в сутки)	1. Карбапенемы (имипенем 1,0 3 раза в сутки или меропенем 1,0 3 раза в сутки) 2. Фторхинолоны IV поколения (моксифлоксацин 0,4 1 раз в сутки) 3. Аминогликозиды (амикацин 0,5 3 раза в сутки)

к антибактериальным препаратам, полученные с помощью тест-систем и с учетом локализации источника перитонита (1-й, 2-й, 3-й уровни нарушения целостности желудочно-кишечного тракта), будут способствовать созданию современных эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии при лечении данного заболевания.

Выводы

1. Наиболее часто в посевах перитонеального экссудата при нарушении целостности желудочно-кишечного тракта на 1-м уровне (желудок и двенадцатиперстная кишка) определяются *E. coli* (34,04%) и представители грамположительной аэробной микрофлоры: *Staphylococcus spp.* (23,41%), *Enterococcus spp.* (17,02%), *Streptococcus spp.* (10,64%); из представителей анаэробной микрофлоры определяются только *B. fragilis* в 20,3% случаев.

2. При 2-м уровне нарушения целостности

желудочно-кишечного тракта (тонкая кишка) наиболее часто в посевах перитонеального экссудата определяется грамотрицательная аэробная микрофлора, в основном представленная *E. coli* (65,21%) и ее комбинацией с анаэробной микрофлорой, представленной *B. fragilis* (73,68%).

3. В посевах перитонеального экссудата при 3-м уровне нарушения целостности желудочно-кишечного тракта (толстая кишка) чаще определяется грамотрицательная аэробная микрофлора, в основном представленная *E. coli* (55,36%) и *Klebsiella spp.* (16,07%), а также анаэробная микрофлора, представленная микроорганизмами рода *Bacteroides spp.* (58,33%).

4. Максимальным антибактериальным влиянием на аэробный компонент обладают карбапенемы (имипенем – 91,3%, меропенем – 84,2% чувствительных микроорганизмов), аминогликозиды III поколения (амикацин – 88,1%), фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин – 88,1%). Анаэробная

неклостридиальная микрофлора перитонеального экссудата наиболее чувствительна к меропенему (98,1%), имипенему (96,1%) и метронидазолу (91,3%).

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получили.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев ВС, Гельфанд БР, ред. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практич. рук. Москва, РФ: Литерра; 2006. 168 с.
2. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding G, et al. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010 Spring; 21(1):11-37.
3. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2011 Feb 23;6:7. doi: 10.1186/1749-7922-6-7.
4. Moore LJ, Moore FA. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am.* 2012 Dec;92(6):1425-43. doi: 10.1016/j.suc.2012.08.009.
5. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics. *Intensive Care Med.* 2015; 41(4): 575-88. doi: 10.1007/s00134-015-3755-8.
6. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2010 Mar 19;5:9. doi: 10.1186/1749-7922-5-9.
7. Рыбачков ВВ, Костюченко КВ, Маевский СВ. Перитонит. Ярославль, РФ: ЯрМедиаГруп; 2010. 308 с.
8. Paul JS, Ridolfi TJ. A case study in intra-abdominal sepsis. *Surg Clin North Am.* 2012 Dec;92(6):1661-77. doi: 10.1016/j.suc.2012.08.014.
9. Бойко ВВ, Криворучко ИА, Тесленко СН, Сивожезлов АВ. Распространенный гнойный перитонит. Харьков, Украина: Прапор; 2008. 280 с.
10. Суковатых БС, Блинков ЮЮ, Фролова ОГ. Механизмы развития распространенного перитонита. *Вестник Эксперим и Клинической Хирургии.* 2012;5(2):469-77.
11. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jul;26(3):526-46. doi: 10.1128/CMR.00086-12.
12. Косинец ВА. Идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам основных возбудителей распространенного гнойного перитонита. *Новости Хирургии.* 2012;20(5):62-69.

13. Chapter 2-5-4. Anaerobic infections (individual fields): intraperitoneal infections (acute peritonitis, hepatobiliary infections, etc.). *J Infect Chemother.* 2011 Jul;17(Suppl 1):84-91. doi: 10.1007/s10156-010-0146-5.

REFERENCES

1. Savel'ev VS, Gelfand BR, red. Abdominal'naiia khirurgicheskaia infektsiia: klinika, diagnostika, antimikrobnaiia terapiia [Abdominal surgical infection: clinic, diagnosis, antimicrobial therapy: A practical guide]: prakt. rukov. Moscow, RF: Literra; 2006. 168 p.
2. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding G, et al. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010 Spring; 21(1):11-37.
3. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2011 Feb 23;6:7. doi: 10.1186/1749-7922-6-7.
4. Moore LJ, Moore FA. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am.* 2012 Dec;92(6):1425-43. doi: 10.1016/j.suc.2012.08.009.
5. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics. *Intensive Care Med.* 2015; 41(4): 575-88. doi: 10.1007/s00134-015-3755-8.
6. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2010 Mar 19;5:9. doi: 10.1186/1749-7922-5-9.
7. Rybachkov VV, Kostiuhenko KV, Maevskii SV. Peritonit [Peritonitis]. Iaroslavl', RF: IarMediaGrup; 2010. 308 p.
8. Paul JS, Ridolfi TJ. A case study in intra-abdominal sepsis. *Surg Clin North Am.* 2012 Dec;92(6):1661-77. doi: 10.1016/j.suc.2012.08.014.
9. Boiko VV, Krivoruchko IA, Teslenko SN, Sivozhelezov AV. Rasprostranennyi gnoinyi peritonit [Generalized purulent peritonitis]. Khar'kiiv, Ukraina: Prapor; 2008. 280 p.
10. Sukovatykh BS, Blinkov IuIu, Frolova OG. Mekhanizmy razvitiia rasprostranennogo peritonita [Mechanisms of development of generalized peritonitis]. *Vestnik Ekspirim i Klin Khirurgii.* 2012;5(2):469-77.
11. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jul;26(3):526-46. doi: 10.1128/CMR.00086-12.
12. Kosinets VA. Identifikatsiia i opredelenie chuvstvitel'nosti k antimikrobnym preparatam osnovnykh vzbuditelei rasprostranennogo gnoynogo peritonita [Identification and determination of susceptibility to antimicrobial agents of the main pathogens of generalized purulent peritonitis]. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(5):62-69.
13. Chapter 2-5-4. Anaerobic infections (individual fields): intraperitoneal infections (acute peritonitis, hepatobiliary infections, etc.). *J Infect Chemother.* 2011 Jul;17(Suppl 1):84-91. doi: 10.1007/s10156-010-0146-5.

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».

Косинец В.А. д.м.н., профессор, профессор кафе-
дры госпитальной хирургии с курсами урологии и
детской хирургии УО «Витебский государственный
медицинский университет».

Информация о статье

*Поступила 26 мая 2017 г.
Принята в печать 7 августа 2017 г.
Доступна на сайте 6 ноября 2017 г.*

Address for correspondence

210023, Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze ave., 27,
EE “Vitebsk State Medical University”,
Department of Operative Surgery
and Topographic Anatomy,
Tel. +375 33 675-48-62,
E-mail: anna.annushka75@mail.ru,
Anna M. Kupchenko

Information about the authors

Kupchenko A.M., Senior Lecturer of the Department
of Operative Surgery and Topographic Anatomy of EE
“Vitebsk State Medical University”.

Kosinets V.A., MD, Professor, Professor of the Depart-
ment of Hospital Surgery with Urology and Pediatric
Surgery Courses of EE “Vitebsk State Medical Uni-
versity”.

Article history

*Arrived 26 May 2017
Accepted for publication 7 August 2017
Available online 6 November 2017*
