



ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

УДК 617,55—022.1—089:615.33

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В. В. Бойко, Ю. В. Иванова

Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины, г. Харьков

RAISING OF EFFICACY OF THE START ANTIBACTERIAL THERAPY FOR INTRAABDOMINAL INFECTIONS

V. V. Boyko, Yu. V. Ivanova

РЕФЕРАТ

Обобщен собственный положительный опыт сочетанного использования препаратов Гепациф и Орнизол (фирмы ARTERIUM, Украина) в качестве эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) интраабдоминальных инфекций. Оценена эффективность препаратов, исход заболеваний и возможные рекомендации по их использованию в лечении интраабдоминальной инфекции.

Ключевые слова: интраабдоминальная инфекция; лечение; Гепациф; Орнизол.

SUMMARY

The positive experience of their own for combined application of Heparcef and Ornisol preparations (manufactured by firm ARTERIUM, Ukraine) as an empirical antibacterial therapy for intraabdominal infections was summarized. The preparations efficacy, the disease outcome and possible recommendations for their application in the intraabdominal infection treatment were estimated.

Key words: intraabdominal infection; treatment; Heparcef; Ornisol.

Одной из сложных проблем современной хирургии является лечение больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями, которые возникают после операций на органах брюшной полости. Эти инфекции включают различные патологические процессы, обусловленные воздействием микроорганизмов, колонизирующих пищеварительный канал. Актуальность проблемы обусловлена значительным увеличением числа больных (такую тенденцию наблюдают во всех развитых странах), частоты фатальных осложнений, наличием множественных или остаточных очагов инфекции, полимикробным инфицированием и пр. [1].

В самом крупном за последние годы однодневном эпидемиологическом исследовании EPIC II, в которое включены более 14 000 пациентов из 76 стран мира, частота инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 50,9% (в России — 58%), частота интраабдоминальной хирургической инфекции — 19,3%, занимая 2-е место после инфекций дыхательной системы [2].

Сепсис является основной причиной некоронарной смерти в ОРИТ и занимает 11-е место среди всех причин смертности населения. Данные о распространенности сепсиса в различных странах варьируют: в США — 300, во Франции — 95, в Австралии и Новой Зеландии — 77 на 100 тыс. населения.

По данным многоцентрового эпидемиологического проспективного исследования с участием 14 364 пациентов 28 ОРИТ Европы, Израиля и Канады, установлено, что сепсис (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) выявляют у 17,4% больных, которым проводили интенсивное лечение, у 63,2% — он был осложнением госпитальных инфекций [3].

Принципиальное влияние на этиологию хирургических инфекций оказывает характер этих инфекций: внебольничные или нозокомиальные. Этиологическая структура внебольничных инфекций достаточно хорошо изучена, глобально не различается в большинстве стационаров и определяется областью нарушения целостности пищеварительного канала или видом возбудителя при вторичной панкреатической инфекции. Возбудителем нозокомиальных инфекций является более резистентная микрофлора, в частности, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., резистентные к метициллину *St. aureus*, энтерококки и пр. [1, 4]. Для лечения таких инфекций рекомендуют комбинированные режимы АБТ, адекватная эмпирическая антимикробная терапия является важным фактором снижения летальности. При выборе режимов эмпирической АБТ необходимо учитывать резистентность локальной микрофлоры, определение вида возбудителя у каждого больного при интраабдоминальной инфекции может способствовать оптимизации режимов АБТ, однако результаты первичного микробиологического исследования могут быть получены в адекватные сроки не во всех хирургических стационарах. Поэтому стартовая АБТ при неотложных хирургических заболеваниях практически всегда эмпирическая [3].

Возбудителями инфекции при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, билиарной системы, проксимального отдела тонкой кишки, перфорации дистального отдела тонкой кишки могут быть грамположительные и грамотрицательные аэробы и факультативные анаэробы; при этом степень бактериального загрязнения брюшной полости может быть различной. В области перфорации часто участвуют анаэробы, например, *Bacteroides fragilis*. Возбудителями интраабдоминальной инфекции, связанной с заболеваниями толстой кишки, могут быть факультативные и облигатные анаэробы, имеются сведения об участии в этом процессе стрептококков и энтерококков [5].

Антибактериальные препараты для эмпирической терапии внебольничных интраабдоминальных инфекций должны быть активными в отношении грамотрицательных аэробов кишечной группы, факультативных анаэробов, чувствительных к β-лактамам грамположительных кокков. Сочетание с антианаэробами особенно обосновано в ситуациях, когда перфорация возникает в толстой и дистальных отделах тонкой кишки.

Развитие резистентности многих бактериальных патогенов к антимикробным препаратам обуславливает неэффективность стандартной АБТ, а это, в свою очередь, усложняет лечение интраабдоминальных инфекций, повышает его стоимость [6].

В развитии и распространении резистентности микроорганизмов ведущую роль играют три основных фактора: мутации в обычных генах, что способствует расширению спектра резистентности, передача резистентности генов от одних микроорганизмов другим и усиление селективного влияния условий среды в стационарах и за их пределами. Проблема для фармацевтов, микробиологов и клиницистов состоит не только в том, чтобы сдерживать распространение уже существующих резистентных штаммов микроорганизмов, но и в том, чтобы предотвратить появление новых, а это требует рационального, осторожного использования антимикробных средств [5, 6].

Факторами риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов при интраабдоминальных инфекциях являются: высокие показатели по шкале APACHE II, низкий нутритивный статус, патология сердечно-сосудистой системы, невозможность адекватного контроля очага инфекции.

Увеличение длительности лечения после операции и продолжительное (более 2 сут) применение антибиотиков до операции являются достоверными факторами риска неэффективности АБТ вследствие развития резистентности возбудителя или рецидива инфекции.

В настоящее время наиболее широко распространены рекомендации NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards USA), согласно которым штаммы *E. coli* и *Klebsiella* spp., продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), рассматривают как устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином и азтреонаму. Учитывая, что сегодня цефалоспорины являются основой терапии тяжелых и крайне тяжелых внебольничных и госпитальных инфекций, выполнение рекомендаций NCCLS значительно ограничивает возможности АБТ. Штаммы микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, устойчивы к другим антибиотикам.

Частота ассоциированной устойчивости к гентамицину может достигать 80%, к ципрофлоксацину — 40–60%. В подобных ситуациях единственными средствами, сохраняющими высокую эффективность, являются карбапенемы, однако их назначение связано со значительными финансовыми затратами и высоким риском быстрого возникновения селективной устойчивости к ним *Ps. aeruginosa*. Более того, быстро возникает устойчивость у представителей семейства энтеробактерий, способных гидролизовать карбапенемы.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность сочетанного применения Гепацифа и Орнизол (фирмы ARTERIUM, Украина) в качестве эмпирической терапии интраабдоминальных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты лечения 40 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет с тяжелой интраабдоминальной инфекцией в отделении хирургических инфекций.

В группу сравнения включены 20 пациентов обоего пола в возрасте от 29 до 60 лет с острыми хирургическими заболеваниями, которым в качестве стартовой АБТ назначали цефтриаксон (по 1 г 2 раза в сутки) в сочетании с метрагилом (500 мг 3 раза в сутки). Причинами возникновения интраабдоминальной инфекции в этой группе были: деструктивный холецистит — у 5 больных, инфицированные формы панкреонекроза — у 4, резидуальные внутрибрюшные абсцессы — у 2, острая непроходимость кишечника — у 3, перфорация желудка или кишечника — у 6.

В основную группу вошли 20 пациентов с различным перитонитом, причиной которого были деструктивные формы холецистита (у 4), перфорация желудка или кишечника (у 5), острая непроходимость кишечника (у 3), резидуальные абсцессы брюшной полости (у 3), инфицированный панкреонекроз (у 5). В основной группе 11 (44%) пациентов отнесены к группе высокого риска. Все больные оперированы в неотложном порядке после предварительной (не менее 2 ч) предоперационной подготовки под общим обезболиванием, осуществляли устранение и/или ограничение очага инфекции, санацию и дренирование первичных очагов.

Комплекс обследования пациентов обеих групп включал: динамическую оценку тяжести физического состояния по шкале APACHE II перед операцией и на 5–6–е сутки после нее, определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до операции, на 3–5–е и 10–е сутки после нее. В динамике контролировали клиничко-лабораторные и клиничко-функциональные параметры, необходимые для наблюдения за больными с интраабдоминальной инфекцией; проводили микробиологические исследования перитонеального экссудата и содержимого гнойных полостей. Материал забирали во время и после операции. Микробиологическую эффективность оценивали в конце периода лечения по следующим критериям: элиминация возбудителя — исчезновение первичных возбудителей; вероятная элиминация — невозможность получить материал для микробиологического исследования при наличии положительного клинического эффекта; элиминация с суперинфекцией — выделение при повторных микробиологических исследованиях новых микроорганизмов из очагов первичного инфекционного процесса на фоне появления или увеличения выраженности клинических признаков инфекции; персистенция — сохранение первичного возбудителя; рецидив — элиминация с последующим появлением возбудителя во время ле-

чения [7]. Элиминацию и вероятную элиминацию оценивали как положительный микробиологический эффект.

Клиничко-лабораторными критериями эффективности АБТ у больных считали: снижение температуры тела, уменьшение количества лейкоцитов и сдвига лейкоцитарной формулы, регресс других симптомов системного воспалительного ответа (SIRS), регресс абдоминальных симптомов.

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям: выздоровление — полное исчезновение всех начальных признаков заболевания; улучшение — улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости проведения дополнительной АБТ; отсутствие эффекта — отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне проведения терапии, необходимость изменения схемы АБТ; рецидив — выздоровление или улучшение состояния до завершения лечения с последующим ухудшением или повторным возникновением признаков и симптомов заболевания; невозможность оценить — при прекращении лечения по какой-либо причине менее чем через 48 ч в случае прогрессирования другого патологического процесса, который не поддается лечению с применением исследованных препаратов [7].

Положительная клиническая эффективность включала выздоровление и улучшение; другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии.

В качестве эмпирической АБТ больным основной группы назначали цефалоспорины III поколения Гепациф (цефоперазон производства фирмы ARTERIUM, Украина) в сочетании с Орнизолом (орнидазол производства фирмы ARTERIUM, Украина).

Цефалоспорины III поколения Гепациф — антибиотик широкого спектра действия с бактерицидным действием и широким спектром антимикробной активности, который включает большинство клинически важных возбудителей: грамположительных (*St. aureus*, *St. epidermidis*, *St. pneumoniae*, *Srt. pyogenes* и др.), грамотрицательных (*Cytrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Salmonella* spp. и др.), анаэробных (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Veillonella* spp.) микроорганизмов. Цефоперазон хорошо проникает во все органы и ткани, в терапевтической концентрации его выявляют в течение 12 ч после введения в перитонеальной, асцитической жидкости, накапливается в легких и мокроте, ткани печени, желчи и стенке желчного пузыря, почках, моче, костях. Препарат вводили: при инфекциях легких и средней тяжести — 1–2 г через каждые 12 ч; при тяжелых инфекциях — 2–4 г через каждые 8 ч или 3–6 г через каждые 12 ч. Длительность лечения

7–14 сут, что согласуется с данными доказательной медицины об использовании других антимикробных средств в лечении хирургических инфекций. Какие-либо побочные реакции, существенно отличающиеся от таковых при применении других цефалоспоринов, не описаны.

Орнизол — производное 5-нитроимидазола, оказывающее антибактериальное действие, подобное метронидазолу. Эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а также некоторых анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* и анаэробных кокков. Препарат назначали по 500 мг через каждые 12 ч в течение 5–7 сут, в зависимости от клинической ситуации.

Интенсивная терапия у больных обеих групп была стандартной, без существенных различий.

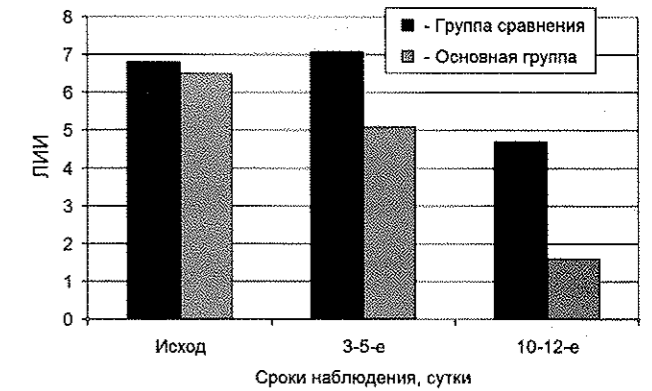
Испытание проведено в соответствии с Законами Украины и этическими принципами Хельсинской Декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть состояния больных группы сравнения по шкале APACHE II до операции составляла в среднем $(12,5 \pm 0,5)$ балла, основной группы — $(12,9 \pm 0,5)$ балла. К 5–6–м суткам после операции у больных группы сравнения тяжесть состояния составляла в среднем $(6,8 \pm 0,4)$ балла, основной группы — $(5,3 \pm 0,3)$ балла.

Перед операцией ЛИИ существенно не различался в обеих группах, в основной группе — в среднем $12,5 \pm 2,2$, в группе сравнения — от 2,8 до 8,3, в среднем $6,8 \pm 2,7$. К 3–5–м суткам после операции, на фоне проводимой терапии отмечено снижение ЛИИ у больных основной группы от 3,5 до 6,1, в среднем до $5,1 \pm 1,6$, у больных группы сравнения выраженной тенденции к снижению оказателя не было, ЛИИ составлял от 5,3 до 8,6, в среднем $7,1 \pm 2,6$, что отражало тяжесть эндогенной интоксикации у пациентов этой группы (см. рисунок).

К 10–12–м суткам после операции у больных основной группы отмечено достоверное снижение ЛИИ до субнормальных и нормальных цифр, у пациентов группы сравнения отмечены умеренно выра-



Динамика изменений ЛИИ у больных обеих групп.

женные и выраженные признаки эндогенной интоксикации, ЛИИ составлял от 3,8 до 5,2 в среднем $4,7 \pm 1,3$.

Анализ динамики признаков SIRS у больных обеих групп представлен в табл. 1.

Анализ представленных данных показал, что у больных основной группы на фоне проведенного лечения проявления SIRS исчезали в более ранние сроки (на 3–5–е сутки после операции), чем у больных группы сравнения.

У 4 (20%) пациентов группы сравнения на 3–и сутки лечения положительная динамика не отмечена, что потребовало изменения режима АБТ. У 2 пациентов возникли побочные реакции в виде нарушения функций пищеварительного канала, что также потребовало изменения режима АБТ. Таким образом, эффективность стартовой терапии с применением цефтриаксона в сочетании с метронидазолом составила 70%.

При оценке эффективности предложенной стартовой АБТ установлено, что к концу 3–х суток у 18 больных отмечены частичная либо полная нормализация температуры тела, улучшение параклинических показателей. У 2 пациентов при тяжелом инфицированном панкреонекрозе, требовавшем повторных оперативных вмешательств, положительная динамика отсутствовала, что потребовало смены препарата. Побочных реакций, потребовавших смены пре-

Таблица 1. Признаки SIRS у больных обеих групп

Показатель	Величина показателя в сроки наблюдения, сутки в группах ($\bar{x} \pm m$)					
	исходная		3–5–е		10–12–е	
	сравнения	основной	сравнения	основной	сравнения	основной
Температура тела, °C	38,7 ± 1,5	38,8 ± 1,18	37,8 ± 2,7	37,1 ± 0,4	37,1 ± 1,6	36,8 ± 0,2
ЧСС, в 1 мин	98,2 ± 5,6	94,7 ± 8,7	92,4 ± 56,1	72,4 ± 2,7	80,1 ± 3,5	68,6 ± 1,5
ЧД, в 1 мин	20,4 ± 1,2	20,2 ± 1,6	18,1 ± 0,2	18,2 ± 0,3	18,3 ± 0,4	18,6 ± 0,4
Лейкоцитоз, $\times 10^9$ в 1 л	16,6 ± 2,79	17,4 ± 2,7	10,6 ± 1,8	10,2 ± 21,7	8,12 ± 1,02	5,21 ± 1,14

Примечание. ЧСС — частота сокращений сердца; ЧД — частота дыхания.

Таблиця 2. Микробиологічна характеристика перитонеального екссудата і вмісту гнійних порожнин до початку лікування

Возбудители	Кількість виділених штамів в групах	
	сравнения	основной
Грамотрицательные		
Pseudomonas aeruginosa	5	6
Escherichia coli	5	6
Klebsiella spp.	4	4
Enterobacter spp.	3	2
Proteus spp.	1	2
Acinetobacter spp.	2	4
Грамположительные		
Staphylococcus aureus	2	1
Enterococcus spp.	4	4
Streptococcus spp.	3	2
Грибы		
Candida	1	—

паратів, в основній групі не було. Таким образом, клінічна ефективність Гепацефа в поєднанні з Орнізолом в якості стартової АБТ складала 92%.

Летальність в групі порівняння складала 15%, в основній групі — 5% (помер один хворий). Таким результатом вважається достатньо значимим, враховуючи, що прогнозована летальність у таких хворих складала 10–22%.

По даним микробиологічних досліджень, проведених у хворих групи порівняння, виявлені 30 штамів возбудителів, основної групи — 32 штамми. Відповідно, в 28 і 30% спостережень ідентифіковані полірезистентні штамми (табл. 2).

Положительный микробиологический эффект достигнут в основной группе — у 18 (92%) больных, в группе сравнения — у 10 (50%). При этом, в основной группе полная элиминация достигнута у 11 (55%) пациентов, у 3 (15%) — из-за отсутствия дренажей клиническая эффективность результата оценена как вероятная. Персистенция возбудителя выявлена у одного пациента (ему выполняли повторную санацию парапанкреатических очагов), по данным микробиологических исследований рецидивов не было.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность сочетанного применения Гепацефа и Орнизола в качестве стартовой АБТ у больных при интраабдоминальной инфекции. Кроме того, меньшая кратность введения и отсутствие тяжелых побочных реакций доказывают преимущества Орнизола по сравнению с производными метронидазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Е. Б. Абдоминальный сепсис / Е. Б. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Рус. мед. журн. — 1998. — № 11. — С. 42 — 47.
2. The 28th ESICM. EPIC II study investigator meeting (oral presentation, unpublished). — Brussels, 2008.
3. Finfer S. The surgical infection guidelines on antimicrobial therapy for intraabdominal infection / S. Finfer // Intens. Care Med. — 2004. — Vol. 30. — P. 589 — 596.
4. Burges D. S. Pharmacodynamics principles of therapy in the prevention of resistance / D. S. Burges // Chest. — 1999. — N 2. — P. 483 — 493.
5. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств: пер. с англ. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 82 с.
6. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М. В. Эйдельштейн, Л. С. Страчунский, исследовательская группа РОСНЕТ // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 323 — 336.
7. Antibiotic essential; ed. B. A. Cunha. — Royal Oak (Michigan): Phys. Press, 2005. — 4 ed. — 164 p.

УДК 616.34—007.272—085—089.168:616.36—008.3/5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОПОЕТИНІВ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ СПАЙКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

В. Є. Вансович, В. Ю. Ільїна—Стогнієнко

Одеський національний медичний університет

EFFICACY OF APPLICATION OF THIOPOLIETINES IN COMPLEX OF TREATMENT OF AN ACUTE ADHESIVE ILEUS IN PATIENTS WITH HEPATIC FUNCTION DISORDER

V. E. Vansovich, V. Yu. Ilyina—Stogniyenko

РЕФЕРАТ

Вивчені особливості перебігу гострої спайкової непрохідності кишечника (ГСНК) у пацієнтів при порушенні функції печінки, запропоновані доповнення до схеми консервативного лікування. Встановлено, що при порушенні функції печінки у пацієнтів спостерігають вірогідно більшу частоту рецидивів спайкової хвороби після оперативного втручання з приводу ГСНК. Частота рецидивів спайкової хвороби не залежить від виду оперативного доступу. Застосування препаратів групи тіопоетинів та гепатопротекторів під час лікування ГСНК сприяло зменшенню частоти рецидивів спайкової хвороби очередини у строки спостереження до 3 років після оперативного втручання.
Ключові слова: непрохідність кишечника; спайкова хвороба; порушення функції печінки; лікування.

SUMMARY

The peculiarities of an acute adhesive ileus (AAI) course in patients, suffering hepatic function disorder (HFD), were studied up, the additions to the conservative treatment scheme were proposed. There was established, that while HFD presence in the patients the trustworthy enhanced recurrence rate of adhesive disease is observed after operations, performed for AAI. The adhesive disease recurrence rate do not depend on the surgical access kind. Application of preparations, related to thiopolietins group and hepatoprotectors, while AAI treatment conduction, have promoted reduction of the peritoneal adhesive disease recurrence rate in terms of the three years postoperative follow-up.

Key words: ileus; adhesive disease; hepatic function disorder; treatment.

Гостра спайкова непрохідність кишечника (ГСНК) є одним з найбільш небезпечних ускладнень спайкової хвороби [1], її частота в структурі інших видів непрохідності кишечника постійно збільшується і становить від 71,8 до 91,1% [2, 3]. ГСНК супроводжується високою летальністю — від 10 до 50% [4, 5].

Основними напрямками розробки методів профілактики спайкової хвороби є зменшення травмизації очередини, вираженості запальної реакції в зоні операції, вірогідності випадіння фібрину в черевній порожнині, відмежування пошкоджених серозних поверхонь [6]. Проте, жоден з запропонованих профілактичних методів не є універсальним і не дозволяє остаточно розв'язати проблему виникнення і прогресування надмірної спайкоутворення у черевній порожнині.

Ускладнює розробку ефективних методів профілактики та лікування спайкової хвороби наявність інших захворювань органів черевної порожнини, зокрема, гепатиту, при виникненні, перебігу чи рецидивуванні спайкового процесу [7].

В той же час, дані про клінічний перебіг ГСНК у пацієнтів при порушенні функції печінки, особливості формування спайкового процесу, механізми виникнення рецидивів недостатньо вивчені й систематизовані, що значно зменшує ефективність лікування спайкової хвороби та попередження її ускладнень.

Мета роботи: оцінити ефективність застосування препарату групи тіопоетинів при лікуванні ГСНК у хворих при порушенні функції печінки та за їх відсутності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні дослідження проведені на базі хірургічних відділень міської клінічної лікарні № 9 м. Одеси, які є базою кафедри загальної хірургії. Обстежені 120