

## Вибір антимікробних препаратів у лікуванні абдомінального сепсису *in vitro*

Ф.Г. КУЛАЧЕК, Р.І. СИДОРЧУК, О.М. МОРОЗ, О.І. ПОЛЯНСЬКИЙ, І.І. БІЛИК, О.М. ПЛЕГУЦА, Р.П. КНУТ

Буковинський державний медичний університет

### IN VITRO CHOICE OF ANTIMICROBIAL REMEDIES IN TREATMENT OF ABDOMINAL SEPSIS

F.H. KULACHEK, R.I. SYDORCHUK, O.M. MOROZ, O.I. POLYANSKY, I.I. BILYK, O.M. PLEHUTSA, R.P. KNUТ

Bucovynian State Medical University

У порівняльному аспекті в умовах стендового експерименту досліджено антибіотикорезистентність та чутливість провідних збудників абдомінального сепсису. Встановлено, що найбільшу антимікробну активність стосовно виділених збудників мають метронідазол, фторхінолони та карбепенеми (анаероби), цефалоспорины, карбепенеми, фторхінолони, аміноглікозиди, а також окремі модифіковані пеніциліни (аероби). Найбільшу резистентність до дії антибіотиків проявили умовно-патогенні ентеробактерії (12,5-85,71 % чутливих штамів).

In a comparative aspect under conditions of stand experiment antibiotic resistance and sensitiveness of leading pathogens of abdominal sepsis is studied. It is set that the highest antimicrobial activity in relation to the selected pathogens have metronidazole, fluoroquinolones, and carbapenems (anaerobes), cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, as well as several modified penicillins (aerobes). The most resistant to the action of antibiotics were conditionally-pathogenic Enterobacteriaceae (12,5-85,71 % sensitive strains).

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** За літературними даними, з погляду загальної біології, абдомінальний сепсис (АС) розвивається у хірургічних хворих як форма взаємодії між організмом людини та збудниками захворювання (мікроорганізмами), які володіють відповідними факторами патогенності, що формують вірулентність цих мікроорганізмів [1]. Хоча питанню дослідження етіології абдомінального сепсису приділяло увагу багато дослідників, на сучасному етапі достатньої аргументації не має жодне з тверджень про роль окремих мікроорганізмів у формуванні АС. Зокрема, ряд авторів указує на те, що серед основних збудників абдомінального сепсису є грамнегативна кишкова флора, насамперед, ентеропатогенні та ентеротоксикогенні ешерихії, інші представники сімейства *Enterobacteriaceae* [2].

Результати інших досліджень свідчать про необхідність врахування провідної ролі грампозитивних коків, зокрема умовно-патогенних

епідермальних стафілококів, фекальних стрептококів, а також *S.aureus*, роль яких у структурі АС за останні роки зростає [3]. Ці дані також підтверджуються результатами клінічних спостережень щодо застосування антибактеріальних препаратів, які володіють бактерицидною дією на грампозитивну флору [4].

Визначення причин, що викликають АС, та відповідної мікрофлори показує, що у більшості випадків абдомінальний сепсис викликано асоціаціями збудників [5]. Однак узгодженої думки щодо ролі окремих мікроорганізмів в асоціаціях немає. Суттєва роль у формуванні АС приділяється дріжджоподібним грибам роду *Candida* [6], а також анаеробам. При цьому основну роль відводять аспорогенним облигатним анаеробам та факультативним анаеробам.

Таким чином, за даними багатьох досліджень, більшість науковців відводить домінуючу роль серед збудників АС *E.coli*, бактероїдам, протейам, клебсіелам, псевдомонадам, стрепто-

кокам, стафілококам, пептококам, пептострептококам, клостридіям, фузобактеріям [7, 8].

Важливе значення для розробки лікувальної тактики, методів антибіотикопрофілактики має визначення чутливості найбільш значимих збудників АС до антибактеріальних препаратів, що широко використовуються у повсякденній хірургічній практиці.

**Мета роботи:** вивчити чутливість та антибіотикорезистентність клінічних штамів мікроорганізмів, що були отримані при оперативних втручаннях та з гемокультур хворих на абдомінальний сепсис.

**Матеріали і методи.** Протокол дослідження включав виділення до чистих культур та ідентифікацію видового складу та популяційних рівнів збудників, отриманих у 258 хворих на абдомінальний сепсис. Критеріями [9, 10] розвитку АС були наявність SIRS (2-х та більше симптомів) та APACHE II вище 10 балів. Як тест-штами були обрані такі мікроорганізми: бактероїди, превотели та клост-

ридії, як найбільш патогенетично важливі мікроорганізми з анаеробним типом метаболізму. Аеробні мікроорганізми були представлені ешерихіями, іншими умовно-патогенними ентеробактеріями (пантоєями, клебсієлами, мірабельним та вульгарним протееями), а також *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *S.epidermidis* та фекальним ентерококом. Дослідження проводилось *in vitro*. Обробка отриманих баз даних проводилась методами варіаційної статистики за критеріями W. Gusset (*Student*), L. Pierson та R. Fisher, багатофакторного дисперсійного аналізу, з використанням програмних пакетів Origin® 7.5 (Microcal Software™/Origin Labs®) та Excel® XP™ build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft®), Statistica™ 6.0 (Statsoft® Inc), MatLab® 6.21 (MatLab® Software Inc).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Отримані результати встановлення чутливості клінічних штамів анаеробних збудників абдомінального сепсису до поширених антибактеріальних препаратів наведені у таблиці 1.

**Таблиця 1. Чутливість основних клінічних анаеробних збудників абдомінального сепсису до антибактеріальних препаратів**

Мікроорганізми	Бактероїди	Превотели	Клостридії
Кількість штамів	11	9	7
Препарати:			
Бензилпеніцилін	4 (36,36%)	4 (44,44%)	3 (42,86%)
Амоксицилін клавулонат	5 (45,46%)	4 (44,44%)	4 (57,14%)
Ампіцилін	3 (27,27%)	4 (44,44%)	3 (42,86%)
Ампіцилін сульбактам	3 (27,27%)	4 (44,44%)	3 (42,86%)
Оксацилін	3 (27,27%)	3 (33,33%)	4 (57,14%)
Карбеніцилін	2 (18,18%)	3 (33,33%)	2 (28,57%)
Цефазолін	6 (54,55%)	2 (22,22%)	2 (28,57%)
Цефотаксим	4 (36,36%)	3 (33,33%)	3 (42,86%)
Цефтріаксон	5 (45,46%)	3 (33,33%)	3 (42,86%)
Імпенем циластатин	6 (54,55%)	5 (55,56%)	3 (42,86%)
Левовфлоксацин	7 (63,64%)	5 (55,56%)	4 (57,14%)
Гентаміцин	1 (9,09%)	1 (11,11%)	*
Амікацин	2 (18,18%)	2 (22,22%)	1 (14,29%)
Канаміцин	2 (18,18%)	*	*
Метронідазол	8 (72,73%)	5 (55,56%)	2 (28,57%)

Примітка. \* – чутливих штамів не виявлено.

Як засвідчують дані таблиці 1, найбільшою активністю відносно анаеробних збудників АС володіє метронідазол (у середньому в 1,5 раза вище, ніж інші препарати). Найнижча чутливість

в анаеробів спостерігалась відносно аміноглікозидів канаміцину та гентаміцину. Дещо вища антибактеріальна активність встановлена у β-лактамних антибіотиків (група пеніцилінів, це-

фалоспорини). Слід зазначити, що модифікація ампіциліну блокатором β-лактамази сульбактамом ніяким чином не вплинула на резистентність анаеробів до цього препарату.

Вище середнього значення антибактеріальної активності стосовно клінічних штамів анаеробних збудників АС спостерігалась у карбепенемів (імпенем-циластатин) та фторхінолонів (левофлоксацин), що узгоджується з наявними літературними даними. Дещо несподіваним є те, що резистентність анаеробної мікрофлори до імпенем-циластатину є вищою (55,45 % резистентних штамів бактероїдів та 57,14 % резистентних штамів клостридій), ніж відносно левофлоксацину (36,36 та 42,86 % відповідно). Очевидно, це пов'язано з ширшим використанням імпенему, ніж левофлоксацину, в умовах конкретної клініки та, відповідно, розвитку резистентності, оскільки літературні дані засвідчують про більшу активність саме карбепенемів [6].

Таким чином, найбільш активними стосовно анаеробних збудників АС (окрім клостридій) виявились метронідазол, фторхінолон, левофлоксацин та карбепенем імпенем-циластатин. Інші антибактеріальні препарати з лікувальною метою доцільно застосовувати при отриманні даних щодо чутливості мікроорганізмів у кожному конкретному випадку. На жаль, нашими дослідженнями не підтвердились літературні дані [6] про ефективність використання антибіотиків широкого спектра дії, зокрема цефалоспоринів для емпіричної антибактеріальної терапії та антибіотикопрофілактики АС, оскільки близько половини штамів анаеробних збудників абдомінального сепсису не чутливі до дії цієї групи препаратів.

Наступним етапом дослідження чутливості збудників АС до дії антибактеріальних препаратів стало вивчення впливу різних груп антибіотиків на клінічні штами аеробних мікроорганізмів, які отримані у хворих на АС. Результати вивчення антибіотикорезистентності аеробних збудників абдомінального сепсису наведені у таблиці 2.

Як видно з даних, викладених у таблиці 2, високу антибактеріальну активність відносно аеробних збудників АС проявляють усі цефалоспорини (цефазолін, цефотаксим, цефтріаксон), карбепенеми (імпенем-циластатин), фторхінолони (левофлоксацин), аміноглікози-

ди (амікацин, гентаміцин, канаміцин), а також окремі пеніциліни (амоксциліну-клавулонат, ампіцилін-сульбактам).

Дещо нижчою антибактеріальною активністю виявилась в основному в окремих представників пеніцилінового ряду, що, напевно, пов'язано з їх надмірно широким застосуванням внаслідок помірної ціни.

Найбільшу резистентність до дії антибіотиків проявили умовно-патогенні ентеробактерії. Так, жоден штам протей не чутливий до дії бензилпеніциліну, ампіциліну та оксациліну, що пов'язано з механізмом дії цих препаратів. Взагалі, оксацилін, володіючи досить високою активністю проти грампозитивної флори, виявився неактивним проти умовно-патогенних ентеробактерій (протей, клебсієл, пантоєй). Найнижчою активністю оксациліну була також відносно псевдомонад (близько 14 % чутливих штамів), а найвищою активністю стосовно псевдомонад при АС володіє карбеніцилін.

Недостатня ефективність бензилпеніциліну та оксациліну стосовно грампозитивних коків вказує на наявність β-лактамазпродукуючих штамів стафілококів серед збудників АС. Даний факт підтверджується й тим, що активність ампіциліну проти кокової флори зростає при модифікації його блокатором β-лактамази сульбактамом. Хоча практично всі антибактеріальні препарати, які вивчались, мають досить широкий спектр дії, вочевидь, тільки поєднання різних за механізмом дії антибактеріальних препаратів дає достатню антимікробну активність та широкий спектр антибактеріальної дії.

Таким чином, провідними збудниками АС є умовно-патогенні ешерихії, бактероїди, а також, меншою мірою, золотистий стафілокок, умовно-патогенні ентеробактерії (клебсієли, протей, пантоєй), псевдомонади, превотели, пептокок та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Ці збудники найбільш часто виявляються у периферійній крові експериментальних тварин, а також у порожнині товстого і тонкого кишечника та формують його мукозну мікрофлору. Зі збільшенням періоду розвитку АС збільшується розмаїття видового складу умовно-патогенних мікроорганізмів, а також зростає їх популяційний рівень. Через 36 год розвитку АС у більшості умовно-патогенних мікроорганізмів популяційний рівень сягає вище критичного, а вже через 72 год у

Таблиця 2. Чутливість основних клінічних аеробних збудників абдомінального сепсису до антибактеріальних препаратів

Мікроорганізми	<i>E. coli</i>	<i>P. agglomerans</i>	<i>Клебсіели</i>	<i>Протеї</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. epidermidis</i>	Фекальний ентерокок
Кількість штамів	45	7	8	8	20	7	17	14
<b>Препарати:</b>								
<i>Бензилпеніцилін</i>	6 13,33%	1 14,29%	1 12,5%	*	11 55,0%	1 14,29%	13 76,47%	9 64,29%
<i>Амоксицилін клавулонат</i>	22 48,89%	2 28,57%	2 25,0%	2 25,0%	11 55,0%	3 42,86%	11 64,71%	9 64,29%
<i>Ампіцилін</i>	11 24,44%	1 14,29%	1 12,5%	*	7 35,0%	1 14,29%	8 47,06%	6 42,86%
<i>Ампіцилін сульбактам</i>	17 37,78%	3 42,86%	2 25,0%	3 37,50%	9 45,0%	1 14,29%	9 52,94%	8 57,14%
<i>Оксацилін</i>	8 17,78%	*	*	*	9 45,0%	1 14,29%	7 41,18%	8 57,14%
<i>Карбеніцилін</i>	7 15,56%	5 71,43%	4 50,0%	5 62,50%	6 30,0%	5 71,43%	7 41,18%	5 35,71%
<i>Гентаміцин</i>	33 73,33%	6 85,71%	4 50,0%	5 62,50%	10 50,0%	2 28,57%	4 23,53%	5 35,71%
<i>Амікацин</i>	37 82,22%	5 71,43%	5 62,50%	5 62,50%	12 60,0%	4 57,14%	8 47,06%	7 50,0%
<i>Канаміцин</i>	35 77,78%	5 71,43%	5 62,50%	4 50,0%	13 65,0%	3 42,86%	9 52,94%	7 50,0%
<i>Цефазолін</i>	31 68,89%	4 57,14%	4 50,0%	5 62,50%	14 70,0%	3 42,86%	12 70,59%	9 64,29%
<i>Цефотаксим</i>	33 73,33%	5 71,43%	3 37,50%	5 62,50%	19 95,0%	4 57,14%	14 82,35	8 57,14%
<i>Цефтріаксон</i>	29 64,44%	4 57,14%	5 62,50%	4 50,0%	15 75,0%	3 42,86%	12 70,59%	8 57,14%
<i>Імепенем циластатин</i>	35 77,78%	4 57,14%	5 62,50%	5 62,50%	16 80,0%	4 57,14%	15 88,24%	12 85,71%
<i>Левофлоксацин</i>	36 80,0%	5 71,43%	5 62,50%	4 50,0%	17 85,0%	4 57,14%	12 70,59%	11 78,57%

Примітка. \* – чутливих штамів не виявлено.

цих мікроорганізмів популяційний рівень на 7,4-71,8 % перевищує критичний рівень. Тобто, у системному запальному процесі, а також у місцевому запаленні очеревини беруть участь всі умовно-патогенні мікроорганізми, які виявлені у вмісті та стінці кишечника і здатні персистувати.

**Висновки.** 1. Найбільш активними стосовно анаеробних збудників АС (окрім клостридій) виявились метронідазол, фторхінолони та карбепеніми.

2. Високу активність щодо аеробних збудників абдомінального сепсису проявляють усі

цефалоспорини (цефазолін, цефотаксим, цефтріаксон), карбепеніми, фторхінолони (левофлоксацин), аміноглікозиди (амікацин, гентаміцин, канаміцин), а також окремі пеніциліни (амоксицилін-клавулонат, ампіцилін-сульбактам).

3. Найбільшу резистентність до дії антибіотиків проявили умовно-патогенні ентеробактерії (12,5-85,71 % чутливих штамів).

**Перспективи подальшого дослідження.** Подальшим напрямком дослідження може стати визначення ефективності різних підходів до системної етіотропної антибактеріальної терапії за даними клінічних досліджень.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Merrell R.C. The abdomen as a source of sepsis in critically ill patients // *Crit. Care Clin. North.* – 1995. – Vol. 55. – P. 272-275.
2. Nichols R.L. Surgical antibiotic prophylaxis // *Med. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 79. – P. 509-522.
3. O'Boyle C.J. Microbiology of bacterial translocation in humans // *GUT.* – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 29-35.
4. Mulari K., Leppaniemi A. Severe secondary peritonitis following gastrointestinal tract perforation // *Scand. J. Surg.* – 2004. – Vol. 93, № 3. – P. 204-208.
5. Holzheimer R.G., Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment. A review on source control // *Eur. J. Med. Res.* – 2001. – Vol. 6. – P. 161-168.
6. Maszuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B. The Surgical Infection Society guide-lines on antimicrobial therapy for intraabdominal infections: evidence for the recommendations // *Surg. Infect.* – 2002. – Vol. 3. – P. 175-233.
7. Bradbury J. A real dawn on the horizon for treatment of sepsis? // *Lancet.* – 2002. – Vol. 350. – P. 1351-1357.
8. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intraabdominal infections: a review on randomized clinical trials // *Eur. J. Med. Res.* – 2001. – Vol. 6. – P. 277-291.
9. Резолюция конференции “Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии” // *Хирургия.* – 2002. – №8. – С. 67-70.
10. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 1125-1129.