

Интраабдоминальные инфекции и устойчивость их возбудителей к антибиотикам в хирургических стационарах г. Киева

А. Г. Салманов¹, А. Ю. Усенко²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев,
²Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Intraabdominal infections and resistance of their causative agents towards antibiotics in surgical stationaries in the City of Kyiv

A. G. Salmanov¹, A. Yu. Usenko²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,
²Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Цель. Изучить клинические и микробиологические особенности интраабдоминальных инфекций (ИАИ), а также антибиотикорезистентность их возбудителей, выделенных от пациентов, госпитализированных в хирургические стационары г. Киева.

Материалы и методы. Исследованы 1622 интраперитонеальных изолята, выделенных от 662 пациентов в возрасте от 22 до 84 лет, которые с бактериологически подтвержденными ИАИ с января 2014 по декабрь 2016 г. находились на лечении в хирургических отделениях 7 больниц г. Киева. Идентифицировали полученные культуры и определяли их чувствительность к 20 антибиотикам с помощью автоматизированного анализатора Vitek 2 Compact. В некоторых тестах использовали диско-диффузионный метод Кирби-Бауэра (Kirby – Bauer). Результаты чувствительности к антибиотикам оценивали в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США.

Результаты. Среди 662 пациентов у 468 (70,7%) наблюдали внебольничные, у 194 (29,3%) – внутрибольничные инфекции. Умерли 10,3% госпитализированных больных с внебольничными и 14,4% – с внутрибольничными инфекциями. Сопутствующие заболевания и показатели тяжести чаще наблюдали при внутрибольничных инфекциях, чем при внебольничных. Тип и локализация перитонита были различными при внутрибольничных и внебольничных инфекциях. Распределение микроорганизмов в зависимости от происхождения инфекции (внебольничная и внутрибольничная) также было различным. У пациентов с внутрибольничными инфекциями наблюдали увеличение доли аэробных бактерий, в том числе *Enterococcus faecalis* – 34,7% и *Pseudomonas aeruginosa* – 12,9% по сравнению с внебольничными инфекциями – соответственно 21,6 и 5%. В то же время у пациентов с внутрибольничными инфекциями была ниже доля *Escherichia coli* – 52% и штаммов стрептококков – 31%, чем у пациентов с внебольничными инфекциями – соответственно 72 и 50%. Среди тестируемых антибиотиков карбапенемы (имипенем и эртапенем) и амикацин были наиболее активными против *Enterobacteriaceae* как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях. Против *P. aeruginosa* амикацин, имипенем, цефтазидим и ципрофлоксацин были наиболее активными при внебольничных инфекциях, тогда как имипенем, цефепим и амикацин – при внутрибольничных. Наиболее активными против грамположительных бактерий были ванкомицин и тейкопланин как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях, включая штаммы *E. faecium*. Против анаэробных бактерий наибольшую активность проявляли имипенем и эртапенем как при внебольничном, так и при внутрибольничном перитоните.

Выводы. Тактику применения антибиотиков в каждом хирургическом стационаре следует определять в зависимости от локальных данных резистентности к ним. Учитывая постоянные изменения и существенные отличия резистентности, что наблюдается в разных регионах, необходимо проводить постоянный мониторинг в каждом хирургическом стационаре и на основании полученных локальных данных разрабатывать больничный формуляр антибиотиков.

Ключевые слова: хирургия; перитонит; внутрибольничные инфекции; внебольничные инфекции; сопутствующие заболевания; смертность; патогены; антибиотикорезистентность.

Abstract

Objective. To study clinical and microbiological peculiarities of intraabdominal infections (IAI), as well as resistance towards antibiotics of their causative agents, extracted from the patients, who were admitted to surgical stationaries in the City of Kiev.

Materials and methods. There were investigated 1622 intraperitoneal isolates, which were bacteriologically confirmed as IAI and obtained from 662 patients, ageing 22–84 yrs old, who were treated in surgical departments of 7 hospitals in City of Kiev from Jan. 2014 yr till Dec. 2016 yr. Identification and determination of sensitivity of the cultures obtained towards 20 antibiotics were conducted with the help of automated analyzer Vitek 2 Compact. Kirby – Bauer disc – diffusion method was applied in some tests. The sensitivity towards antibiotics results were estimated in accordance to recommendation of the Institute of clinical and laboratory standards of the USA.

Results. Among 662 patients in 468 (70.7%) the extramural infections were observed, while in 194 (29.3%) – nosocomial infections. Mortality index in admitted to hospital patients have constituted 10.3% – for extramural infections and 14.4% – for nosocomial. Concurrent diseases and the severity indices were observed more frequently in nosocomial infections, than in extramural. The peritonitis type and localization were different in nosocomial and extramural infections. Distribution of microorganisms, depending on the infection origin (extramural and nosocomial) was different as well. In the patients, who suffered nosocomial infections, increase of the stationary aerobic bacteria was observed, including *Enterococcus faecalis* – 34.7% and *Pseudomonas aeruginosa* – 12.9% comparing with extramural infections – 21.6 and 5%, accordingly were observed. While in the patients, suffering nosocomial infections, the proportions of *Escherichia coli* – 52% and strains of streptococcus – 31%, was lower, than in the patients with extramural infections – 72 and 50%, accordingly. Among antibiotics tested, carbapenems (imipenem and ertapenem) and ampicillin were mostly active against *Enterobacteriaceae*: both – in extramural and nosocomial infections. Against *P. aeruginosa* ampicillin, imipenem, ceftazidim have appeared mostly active in extramural infections, while imipenem, cefepim and ampicillin – in nosocomial infections. Vancomycin and teicoplanin were mostly active against gram – positive bacteria, both – towards nosocomial, as well as in nosocomial infections, including strains of *E. faecium*. Against anaerobic bacteria the largest activity was revealed by imipenem and ertapenem, in extramural as well as nosocomial peritonitis.

Conclusion. The tactics for antibiotics application ought to be established in every surgical stationary, depending on local data for resistance towards them. Taking into account the constant changes and essential differences of the strains resistance, which are specific in different regions, it is necessary to conduct a constant monitoring in every surgical stationary, and, basing on the local data obtained, to elaborate the hospital formulaire for antibiotics.

Keywords: surgery; peritonitis; nosocomial infections; extramural infections; concurrent diseases; mortality; pathogens; resistance towards antibiotics.

Інтраабдоминальні інфекції (ІАІ) являються актуальною проблемою сучасної медицини в зв'язі з захворюваністю і смертністю, які вони обумовлюють. Серед причин хірургічної захворюваності і летальності ІАІ займають одне з провідних місць [1 – 3]. Клінічною важливою особливістю ІАІ, во багатою визначає несприятливий прогноз, являється швидке розповсюдження генералізованої реакції макроорганізму в відповідь на інфекційний процес, обумовлене дією бактерій ендogenous або екзогенного походження. В клінічній практиці зустрічаються внебольничные і внутрібольничные (послеопераційні) ІАІ.

Сучасні принципи лікування хворих з ІАІ передбачають використання антимікробних препаратів одразу після виявлення клінічних ознак захворювання. В лікуванні інфекцій етіотропної терапії відіграє важливу, але не провідну роль. Як і в більшості інших клінічних ситуацій, в зв'язі з обмеженими можливостями мікробіологічної діагностики антибактеріальні препарати при хірургічних гнійно-воспалительних інфекціях призначають емпірично [4 – 6]. Неадекватне емпіричне лікування несе в собі загрозу смерті хворого [7].

Результатами багатьох досліджень доведено неадекватне використання в хірургії противірусних препаратів, яке сприяє виникненню і поширенню резистентних мікроорганізмів, що призводить до збільшення витрат на лікування [8 – 12].

Вибір режиму емпіричної терапії, як правило, орієнтують на умови виникнення (внебольничные або внутрібольничные) інфекцій і наявність ризику присутності полірезистентних штамів передбачуваних збудителів. Ризик неефективності лікування і летального результату значно зростає, якщо інфекція викликана резистентними до антибіотиків мікроорганізмами, особливо внутрібольничними штамми [5, 13]. В зв'язі з цим важливо знати про основних збудителів інфекцій і їх стійкості до антибіотиків, змінювану в клінічній практиці.

Більшість ІАІ мають полімікробну етіологію. Відносна частота патогенів в етіологічній структурі інфекцій і їх антибіотикорезистентність в різних країнах відрізняються [4, 13 – 16].

Незважаючи на актуальність і клінічне значення, в Україні немає офіційних даних про захворюваність ІАІ і антибіотикорезистентність їх збудителів в стаціонарах країни. Очевидно, що необхідні місцеві дані про резистентність збудителів ІАІ до антибіотиків, застосовуваних в клінічній практиці. В той же час в українській літературі цій проблемі присвячені окремі дослідження, проведені в масштабах окремих лікарень (відділень), що не дає можливості отримати важливу інформацію про основних збудителів інфекцій і їх резистентність до противірусних препаратів в масштабах країни. Орієнтуватися тільки на дані зарубіжних досліджень неможливо, навіть якщо вони достовірні, оскільки в зв'язі з суттєвими відмінностями в політиці застосування антибіотиків в

Україні і інших країнах рівні резистентності до антибіотиків можуть суттєво відрізнятися.

Мета дослідження: вивчення клінічних і мікробіологічних особливостей внебольничных і внутрібольничных ІАІ, а також антибіотикорезистентності їх збудителів в хірургічних стаціонарах г. Києва.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективне дослідження, в яке включено 662 пацієнта в віці від 22 до 84 років, знайдених з січня 2014 по грудень 2016 г. на лікуванні в хірургічних відділеннях 7 лікарень г. Києва з діагнозом ІАІ. Включені в дослідження пацієнти представлені по рівню оснащеності медико-технологічним обладнанням, лабораторною базою, а також кількості виконуваних операцій.

ІАІ були класифіковані як внебольничные або внутрібольничные. Послеопераційні ІАІ вважали внутрібольничними. Серед супутніх захворювань у пацієнтів з ІАІ були хронічна ниркова недостатність і серцева недостатність, цукровий діабет, використання кортикостероїдів більше 1 міс, злоякісні пухлики. Вважали також дані про повторну операцію в зв'язі з інфекцією і смертю пацієнта. Пацієнта вважали клінічно вилікованим, якщо у нього повністю відсутні симптоми первинної інфекції.

Всього бактеріологічно досліджено 1622 інтраперитонеальних ізоляти, виділені з 662 хворих з ІАІ. Ідентифікували отримані культури і визначили їх чутливість до 20 антибіотиків (амоксацилін, амоксицилін з клавулановою кислотою, оксацилін, цефалоспоринові, цефотаксим, цефтазидим, цефепім, тикарцилін, тикарцилін з клавулановою кислотою, пиперацилін з тазобактамом, імипенем, ертапенем, кліндамицин, гентамицин, амікацин, ванкомицин, теїкопланін, левофлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин) з допомогою автоматизованого аналізатора Vitek 2 Compact (виробництва BioMerieux, Франція). В деяких тестах використовували диск – дифузійний метод Кірбі–Бауера (Kirby – Bauer Disk Diffusion Test). Результати чутливості до антибіотиків оцінювали в відповідності з рекомендаціями Інституту клінічних і лабораторних стандартів США [17].

Для збору даних використані спеціально підготовлені таблиці, звіти мікробіологічних лабораторій і інша медична документація. Отримані дані занесли для подальшого аналізу в комп'ютерну програму WHO–NET 5.1 (Copyright 1989 – 2001 WHO. All rights reserved). Формували базу даних і проводили їх статистичний аналіз з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel, дотримуючи принципи статистичного аналізу, прийняті в біології і медицині. Аналізували дані з використанням методів розрахунку відносних і середніх величин. Частоту визначали в відсотках. Кількісні результати статистично оброблені загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики. Статистична значимість отриманих даних встановлена при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов и заболевания. В исследование включено 662 пациента (женщин – 54%, мужчин – 46% в возрасте от 22 до 84 лет), которые с января 2014 по декабрь 2015 г. находились на лечении в хирургических отделениях 7 больниц г. Киева с диагнозом ИАИ. Из них у 468 (70,7%) пациентов были внебольничные, у 194 (29,3%) – внутрибольничные инфекции. В общей сложности бактериологически исследовано 1622 интраперитонеальных изолята, выделенных от 662 больных с ИАИ. Характеристика и клинический статус пациентов представлены в *табл. 1*, характеристика ИАИ – в *табл. 2*.

Сопутствующие заболевания и показатели тяжести во время диагностики чаще наблюдали при внутрибольнич-

ных инфекциях по сравнению с внебольничными. Тип и локализация перитонита также различались у пациентов с внутрибольничными и внебольничными инфекциями.

Предоперационная антибактериальная терапия. Противомикробное лечение в течение 7 дней до операции проведено 32 (7%) пациентам с внебольничными инфекциями, назначали главным образом амоксициллин с клавулановой кислотой. Получали антибиотики 106 (55%) пациентов с внутрибольничными инфекциями ($p < 0,001$), в основном амоксициллин с клавулановой кислотой ($n = 20$) или пиперациллин с тазобактамом ($n = 22$) либо комбинации различных противомикробных препаратов ($n = 64$).

Микробиологические исследования. Транспортировали биологический материал в лабораторию не более 2 ч

Таблица 1. Характеристика и клинический статус пациентов с внебольничными и внутрибольничными ИАИ

Параметры	ИАИ				p
	внебольничные (n=468)		внутрибольничные (n=194)		
	абс.	%	абс.	%	
Сопутствующие заболевания					
онкологические	54	11,5	62	31,9	<0,001
сердечная недостаточность	52	11,1	24	12,4	CH
сахарный диабет	38	8,1	34	17,5	<0,05
терапия кортикостероидами более 1 мес	18	3,8	8	4,1	CH
хроническая почечная недостаточность	16	3,4	21	10,8	<0,05
Количество сопутствующих заболеваний					
нет	326	69,7	90	46,4	
1	106	22,6	70	36,1	<0,001
2 и более	36	7,7	34	17,5	
Оценка по шкале ASA класс 1 или 2	254	54,3	64	33,0	<0,001
<i>Примечание.</i>	ASA - шкала оценки физического состояния пациента Американского общества анестезиологов; CH - разница статистически незначима (то же в табл. 2 и 3).				

Таблица 2. Характеристика внебольничных и внутрибольничных ИАИ

Параметры	ИАИ				p
	внебольничные (n=468)		внутрибольничные (n=194)		
	абс.	%	абс.	%	
Тип перитонита					
распространенный	164	35,0	106	54,6	<0,001
локализованный	304	64,9	88	45,4	<0,001
гнойный	348	74,4	140	72,2	CH
каловый	106	22,6	46	23,7	CH
Локализация повреждений					
ниже брыжейки поперечной ободочной кишки	332	70,9	138	71,1	CH
червеобразный отросток	160	34,2	14	7,2	<0,001
толстая кишка	138	29,5	82	42,3	<0,05
дивертикулит	44	9,4	12	6,2	CH
злокачественный рак	36	7,7	28	14,4	CH
тонкая кишка	56	12,0	46	23,7	<0,01
желчевыводящие пути	92	19,7	22	11,3	CH
желудок и двенадцатиперстная кишка	32	6,8	26	13,4	CH
Причина послеоперационных инфекций					
перфорация	-	-	56	28,9	-
расхождение швов	-	-	58	29,9	-
не определена	-	-	72	37,1	-

Таблица 3. Микроорганизмы, выделенные из перитонеальной жидкости при внебольничных и внутрибольничных ИАИ

Микроорганизмы	ИАИ				p
	внебольничные		внутрибольничные		
	абс.	%	абс.	%	
Аэробы	740	71,6	438	75,8	<0,05
Грамотрицательные бактерии	444	42,9	248	42,9	CH
Escherichia coli	318	71,6	130	52,4	<0,001
Klebsiella spp.	30	6,8	26	10,5	CH
Enterobacter spp.	56	12,6	46	18,5	<0,05
Proteus mirabilis	15	3,4	12	4,8	CH
Pseudomonas aeruginosa	22	5,0	32	12,9	<0,01
Serratia marcescens	3	0,7	2	0,8	CH
Грамположительные кокки	296	28,6	190	32,9	CH
Enterococcus faecalis	64	21,6	66	34,7	<0,05
Enterococcus faecium	32	10,8	16	8,4	CH
Enterococcus (другие)	26	8,8	26	13,7	CH
Streptococcus spp.	148	50,1	58	30,5	<0,01
Staphylococcus aureus	22	7,4	12	6,3	CH
Staphylococci coagulase-negative	12	4,1	16	8,2	CH
другие	74	25,1	26	13,7	CH
Анаэробы	266	25,7	114	19,7	CH
Anaerobes spp.	80	30,1	34	29,8	CH
Bacteroides spp.	186	69,9	80	70,2	CH
Грибы	38	3,7	26	4,5	CH
Candida albicans	28	73,7	16	61,5	CH
другие	10	26,3	10	38,5	CH
Всего ...	1044	100,0	578	100,0	

как в наблюдениях внебольничных, так и в наблюдениях внутрибольничных инфекций. Положительные культуры крови были зарегистрированы у 26 (5,6%) пациентов с внебольничными и 16 (8,2%) – с внутрибольничными инфекциями. Из перитонеальной жидкости в каждом образце биологического материала выделены 3 и более штаммов в 34,2% наблюдений внебольничных и в 54,8% наблюдений внутрибольничных инфекций ($p < 0,001$). Всего выделено 1622 штамма микроорганизмов. Удельный вес отдельных микроорганизмов в общей структуре возбудителей ИАИ в зависимости от того, внебольничные инфекции или внутрибольничные, различался (табл. 3).

Из данных, приведенных в табл. 3, видно, что у пациентов с внутрибольничными инфекциями по сравнению с пациентами с внебольничными инфекциями в этиологической структуре ИАИ доля аэробных бактерий выше ($p < 0,05$), в том числе доля Enterococcus faecalis составила соответственно 34,7 и 21,6% ($p < 0,05$), а штаммов Pseudomonas aeruginosa – соответственно 12,9 и 5% ($p < 0,01$). В то же время у пациентов с внутрибольничными инфекциями доля Escherichia coli была ниже – 52%, чем у пациентов с внебольничными инфекциями – 72% ($p < 0,001$), а штаммов стрептококков – соответственно 31 и 50% ($p < 0,01$).

С учетом предыдущей антибактериальной терапии, мы не наблюдали никаких изменений в типе или пропорции выделенных микроорганизмов у пациентов с внебольничными и внутрибольничными инфекциями.

Чувствительность к антибиотикам. Среди тестируемых антимикробных препаратов карбапенемы (имипенем и эртапенем) и амикацин были наиболее активными in vitro против Enterobacteriaceae как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях (табл. 4). Высокую активность в отношении E.coli и Enterobacter spp. как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях проявили имипенем, эртапенем и левофлоксацин. Штаммы Klebsiella spp. и P.mirabilis были высоко восприимчивы к большинству тестируемых антибиотиков как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях. Против Pseudomonas aeruginosa при внебольничных инфекциях были наиболее активными амикацин, имипенем, цефтазидим и ципрофлоксацин, при внутрибольничных – имипенем, цефепим и амикацин.

От больных с внебольничными ИАИ не были выделены метициллин – резистентные штаммы Staphylococcus aureus (MRSA) и ванкомицин – резистентные штаммы энтерококков (VRE). От пациентов с внутрибольничными инфекциями выделены 4 штамма MRSA, что составило 11,8% от всех тестируемых штаммов Staphylococcus aureus, и 4 (2,9%) штамма VRE. В отношении Staphylococcus aureus при внебольничных инфекциях наиболее активными были эртапенем, гентамицин, пefлоксацин, ванкомицин, оксациллин, цефокситин, при внутрибольничных – гентамицин, пefлоксацин, ванкомицин и тейкопланин.

Ванкомицин и тейкопланин были наиболее активными in vitro как при внебольничных, так и при внутрибольнич-

ных инфекциях, вызванных *Enterococcus faecium*. Высокую активность в отношении *Enterococcus faecalis* как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях проявили амоксициллин, тейкопланин и ванкомицин.

Против анаэробных бактерий наиболее активными агентами были два карбапенема – имипенем и эртапенем как при внебольничном, так и при внутрибольничном перитоните. Анализ данных предыдущей антибактериальной терапии и тестирования на чувствительность не выявил какого-либо конкретного механизма резистентности.

Антибиотикотерапия. Адекватная антибиотикотерапия была проведена в отношении патогенов, выделенных после операции у 63,2% пациентов с внебольничными и 64,1% – с внутрибольничными инфекциями. Клинический статус (сопутствующие заболевания или признаки тяжести состояния), этиология перитонита существенно не влияли на адекватность выбора антибиотика для лечения, за исключением наличия повреждений желчевыводящих путей при внебольничных инфекциях. Эмпирическая антибиотикотерапия была адекватна только у 15 (33,1%) больных с повреждениями желчевыводящих путей по сравнению с 81,2% больных без таких повреждений ($p < 0,001$). Неадекватность антибиотикотерапии отмечена в отношении *Escherichia coli* ($n = 22$), *Enterobacter* spp. ($n = 10$) и *Klebsiella* spp. ($n = 20$), а также *Enterococcus faecalis* ($n = 8$) и *Enterococcus faecium* ($n = 12$).

Повторную операцию выполнили у 14 (3,0%) пациентов с внебольничными и у 30 (15,4%) – с внутрибольничными инфекциями ($p < 0,001$).

Летальность при интраабдоминальных инфекциях. Умерли 76 (11,5%) госпитализированных больных, в том числе 48 (10,3%) – с внебольничными и 28 (14,4%) – с внутрибольничными инфекциями.

Анализ данных показал, что между пациентами с внебольничными и внутрибольничными инфекциями, по-

лучившими адекватную (11,5%) и неадекватную (11,5%) антибиотикотерапию, а также между пациентами, которым выполняли повторную операцию (10,4%) и которым ее не выполняли (14,2%), не было статистически значимой разницы в уровне смертности.

Установлено различие в уровне смертности пациентов в зависимости от этиологического агента при внебольничном перитоните. Смертность при внебольничном и внутрибольничном перитоните с положительными культурами энтерококков составила соответственно 20,0 и 8,1% ($p = 0,003$). При внутрибольничном перитоните достоверной разницы между смертностью и выживаемостью, связанными с разными видами бактерий, не наблюдали.

Наличие одного или нескольких сопутствующих заболеваний, нескольких критериев тяжести инфекции, генерализованного перитонита, а также энтерококков в качестве этиологического агента ИАИ оказывало статистически значимое влияние на уровень смертности пациентов. В то же время адекватность антибактериальной терапии значительно не влияла на уровень смертности пациентов. При многофакторном анализе наличие одного или более сопутствующих заболеваний ($p = 0,007$), одного или нескольких показателей тяжести ($p < 0,001$), а также генерализованного перитонита ($p = 0,006$) служило прогностическим критерием смерти пациента.

Обсуждение

В ходе ретроспективного исследования анализировали микробиологические и клинические данные пациентов с внебольничными и внутрибольничными ИАИ. Мы предполагаем, что это описательное исследование отражает «реальные» условия. Основными результатами нашего исследования являются разнообразие исследованных микроорганизмов, выделенных от пациентов с вну-

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам аэробных грамотрицательных бактерий (% восприимчивых), выделенных у пациентов с внебольничными (1) и внутрибольничными (2) ИАИ

Антибиотик	Бактерии									
	E. coli (n=23)		Klebsiella spp. (n=27)		Enterobacter spp. (n=56)		P. mirabilis (n=16)		P. aeruginosa (n=31)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Амоксициллин	65,1	45,1	НТ	НТ	НТ	НТ	70,8	50,0	НТ	НТ
Амоксициллин с клавулановой кислотой	77,9	57,8	79,8	85,1	15,2	18	86,1	74,3	НТ	НТ
Тикарциллин	68,8	48,1	НТ	НТ	92,1	64,0	71,2	50,3	81,3	60,2
Пиперациллин с тазобактамом	97,2	86,3	100,0	92,3	95,9	64,1	100,0	100,0	87,4	81,1
Имипенем	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	94,3
Эртапенем	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	НТ	НТ
Цифотаксим	98,8	90,1	100,0	100,0	96,1	61,2	100,0	100,0	НТ	НТ
Цефтазидим	98,9	89,6	100,0	100,0	96,0	64,1	100,0	100,0	100,0	86,9
Цефепим	97,9	96,1	100,0	100,0	100,0	90,0	100,0	100,0	100,0	88,7
Гентамицин	99,0	89,1	100,0	100,0	100,0	91,2	100,0	100,0	69,2	53,1
Амикацин	98,9	100,0	100,0	100,0	100,0	91,1	100,0	100,0	100,0	100,0
Ципрофлоксацин	94,8	86,8	100,0	100,0	100,0	100	100,0	78,1	100,0	81,3
Левифлоксацин	100,0	66,9	НТ	100,0	100,0	66,8	НТ	НТ	НТ	НТ

Примечание. НТ – не тестировали.

трибольничными инфекциями, и снижение их чувствительности к антимикробным препаратам.

В последние годы опубликованы результаты исследований, посвященных тестированию чувствительности возбудителей ИАИ, которыми внесен важный вклад в изучение кишечных микроорганизмов [18 – 22]. По данным ряда исследований в перитонеальных изолятах доля штаммов *E. coli* как при внебольничных, так и при внутрибольничных ИАИ составила 50% [18, 23]. Приведены различные данные о частоте развития внутрибольничных и внебольничных ИАИ – соответственно 49 и 51%, 31 и 69%, 53 и 47% [20 – 22]. В нашем исследовании частота развития внутрибольничных ИАИ составила 29,3%, внебольничных – 70,7%.

Полученные нами результаты подтвердили клинические и микробиологические различия между внебольничным и внутрибольничным перитонитом, которые наблюдали и другие исследователи [20, 21, 24]. У пациентов с внутрибольничными инфекциями было, как и ожидалось, больше сопутствующих заболеваний и показателей тяжести. Наши данные об источнике инфекции, вовлеченных органах, типе перитонита отличаются от данных, имеющих в доступной литературе, как при внебольничных, так и при внутрибольничных инфекциях [20 – 22, 24, 25].

Бактериальный спектр штаммов, выделенных от пациентов с внебольничным перитонитом, сопоставим с данными в опубликованных ранее отчетах, в которых *E. coli*, *Streptococcus spp.* и *Bacteroides fragilis* приведены как наиболее часто выделяемые микроорганизмы [20, 21, 25]. Выявленное нами значительное количество штаммов *E. coli*, устойчивых к амоксициллину и амоксициллину с клавулановой кислотой, соответствует литературным данным [21].

В нашем исследовании энтерококки в общей структуре этиологических агентов составили 11,8% изолятов при внебольничных и 18,7% – при внутрибольничных инфекциях. Литературные данные в отношении этиологической роли энтерококков в развитии внебольничного и внутрибольничного перитонита различаются. Исследователи отмечают увеличение этиологической роли энтерококков при внутрибольничных инфекциях по сравнению с внебольничными [21, 22, 24]. В то же время удельный вес энтерококков в общей структуре этиологических агентов перитонита при внутрибольничных инфекциях оказался низким по сравнению с данными исследований внутрибольничных инфекций [26].

Низкий уровень ванкомицин-резистентных энтерококков в больницах г. Киева был подтвержден их отсутствием во время нашего исследования. В литературе есть сообщения об увеличении заболеваемости перитонитом, вызванным энтерококками, но о повышенной смертности, связанной только с энтерококками, сообщается в двух работах [21, 26]. Смертность среди исследованных нами пациентов с внебольничными инфекциями составила 10,3%. При внутрибольничном перитоните достоверной разницы между смертностью и выживаемостью, связанными с разными видами бактерий, не наблюдали.

В нашем исследовании частота неадекватной эмпирической антибактериальной терапии была одинаковой как при внебольничных, так и при внутрибольничных ИАИ – 11,5%. По данным разных авторов, частота неадекватной

к этиологическому агенту антибиотикотерапии при внебольничных ИАИ колеблется от 13 [26] до 36% [24]. В других исследованиях этот показатель составляет 35 – 40% [20, 24]. По данным литературы неадекватная антибактериальная терапия увеличивает смертность больных от инфекции [26 – 28]. Мы не получили данных о том, что неадекватная эмпирическая антибиотикотерапия стала существенной причиной повышенной смертности пациентов. Связь между неадекватным использованием антибиотиков и повышенной смертностью пациентов не была доказана и в других исследованиях, посвященных внебольничным и внутрибольничным инфекциям [20, 21, 24]. Полученные нами результаты дают основание утверждать, что риск, связанный с неадекватной эмпирической терапией антибиотиками, остается важным у больных с внутрибольничным перитонитом, и, вероятно, он более опасен для жизни, чем чрезмерное эмпирическое лечение.

Смертность пациентов с перитонитом в нашем исследовании соответствовала данным, опубликованным в литературе, посвященной внебольничным инфекциям, но была низкой для послеоперационных внутрибольничных инфекций. Есть сообщение о том, что умерли от осложнений 9% пациентов с внебольничным перитонитом и 39% пациентов с внутрибольничным перитонитом [20]. По данным других авторов, смертность пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 24% – при внебольничном перитоните и 28% – при внутрибольничном [24]. Сопоставимый показатель смертности пациентов с внебольничным и внутрибольничным перитонитом получили и другие исследователи – 25% [21]. В нашем исследовании смертность пациентов составила 11,5%, в том числе 10,3% – при внебольничных и 14,4% – при внутрибольничных инфекциях.

Ограничение в исследовании. Данное исследование имеет определенное ограничение, поскольку в него включено незначительное количество больниц. Результаты нашего исследования с участием этих больниц могут не совпадать с данными других медицинских учреждений Украины. Следует также отметить отсутствие централизованного микробиологического анализа штаммов в контрольной лаборатории, что позволило бы получить полную доступность данных о их восприимчивости. Однако все микробиологические лаборатории исследованных больниц следуют тем же принципам, которые рекомендованы Институтом клинических и лабораторных стандартов США и утверждены Министерством здравоохранения Украины. Значение результатов тестирования на восприимчивость, полученных в исследованиях с включением менее 30 микроорганизмов, всегда трудно интерпретировать. Однако при наличии ограниченных данных для антибиотиков и бактерий, что имеет место для ИАИ, некоторые авторы сообщают о результатах даже при исследовании небольшого количества штаммов. В исследовании ответ на лечение мы не контролировали, что является слабостью в изучении полимикробной инфекции, когда не все изолированные микроорганизмы ответственны за инфекцию. Кроме того, адекватность лечения трудно установить, поскольку результаты хирургического лечения не оценивали.

Перспективи дальніших досліджень. Несмотря на ограничение в исследовании, мы предполагаем, что наши результаты могут быть полезными для врачей. Собранный информация представляет собой первый шаг к проведению дальніших исследований в отношении резистентности к противомикробным препаратам среди патогенов, выделенных от пациентов с ИАИ.

Выводы

1. ИАИ являются актуальной проблемой современной хирургии. Смертность от ИАИ составляет в среднем 11,5%, в том числе 10,3% – среди пациентов с внебольничными и 14,4% – среди пациентов с внутрибольничными инфекциями. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний и показателей тяжести состояния пациента, генерализованного перитонита, а также энтерококков в качестве этиологического агента ИАИ оказывает значительное влияние на смертность.

2. В лечении ИАИ этиотропной терапии отводится важное, но не ведущее место. Выбирая режим эмпирической терапии, следует ориентироваться на условия возникновения (внебольничная или внутрибольничная) инфекции и наличие риска присутствия полирезистентных штаммов предполагаемых возбудителей. В связи с этим важно знание об основных возбудителях инфекций и их устойчивости к антибиотикам, применяемым в клинической практике. Тактику применения антибиотиков в каждом хирургическом стационаре следует определять в зависимости от локальных данных резистентности к ним.

3. Учитывая постоянные изменения и существенные отличия резистентности возбудителей ИАИ, что наблюдается в разных регионах, необходимо проводить постоянный мониторинг в каждом хирургическом стационаре и на основании полученных локальных данных разрабатывать больничный формуляр антибиотиков.

Благодарность

Авторы выражают благодарность руководителям больниц, которые принимали участие в исследовании, и Всеукраинской ассоциации инфекционного контроля и антимикробной резистентности за помощь в сборе данных для исследования.

References

1. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr; 63(4):785–94. doi: 10.1093/jac/dkp005.
2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129:174–81. doi: 10.1378/chest.129.1.174.
3. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study) *World J Emerg Surg.* 2015;10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0.
4. Salmanov AG, Vdovychenko YuP, Nychytailo MYu, Andriuschenko DV, Verner OM. Incidence of Surgical Site Infections and Antimicrobial Resistance their Pathogens in Ukraine. *International Journal of Antibiot-*

- ics and Probiotics. 2018 Mar; 2(1):18–29. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-1.18.02>.
5. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017 May 4;12:22. doi: 10.1186/s13017-017-0132-7.
6. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4851–63.
7. Bodmann KF. Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infectloga on antibiotic therapy. *Chirurg.* 2010 Jan;81(1):38–49. doi: 10.1007/s00104-009-1822-9. [Article in German].
8. Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012;36:1750–9. doi: 10.1007/s00268-012-1572-6.
9. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:145–54. doi: 10.1001/jama.2014.7586.
10. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intra-abdominal infection. *N Engl J Med.* 2015;372:1996–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1411162.
11. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs.* 2012;72:17–32. doi: 10.2165/11599800-000000000-00000.
12. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Gupta SK. An introduction of tertiary peritonitis. *J Emerg Trauma Shock.* 2014;7:121–3. doi: 10.4103/0974-2700.136872.]
13. Sartelli M, Catena F, di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Tranà C, Kirby-Bott J. The Challenge of Antimicrobial Resistance in Managing Intra-Abdominal Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Jun;16(3):213–20. doi: 10.1089/sur.2013.262.
14. Salmanov AG. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Ukraine. Epidemiological report of the multicenter study (2010–2014). Kyiv: AgrarMediaGroup; 2015. 452 p. [In Ukrainian].
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
16. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO: Geneva; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M100–S18. Wayne, PA, USA: CLSI; 2008.
18. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandra V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jun;55(6):965–73. doi: 10.1093/jac/dki117.
19. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother.* 2006 Jul;58(1):205–10. doi: 10.1093/jac/dkl199.
20. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1513–9. doi: 10.1086/323333.
21. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Oct;50(4):569–76. PMID: 12356803.
22. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP, Mallédant Y. Factors associated with multidrug-resis-

- tant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Oct;12(10):980–5. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01507.x.
23. Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Bochicchio GV, Gallagher G, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Apr;10(2):99–104. doi: 10.1089/sur.2008.0020.
 24. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):646–52. doi: 10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2.
 25. Montravers P, Dupont H, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Marmuse JP, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2004 Mar;239(3): 409–416. doi: 10.1097/01.sla.0000114214.68169.e9.
 26. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):361–7. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02023.x.
 27. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:39. doi: 10.1186/1749-7922-9-39
 28. Cattani P, Yin DD, Sarfati E, Lyu R, De Zelicourt M, Fagnani F. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;21(11):787–93. doi: 10.1007/s10096-002-0834-x.