Шишло И.Ф.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Shishlo I.

N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

Нужна ли антиэнтерококковая терапия при послеоперационном перитоните у онкологических пациентов?

Is Antienterococcal Therapy Necessary
for Postoperative Peritonitis in Cancer Patients?

Резюме

Введение. Считается доказанной этиологическая роль энтерококков в развитии инфекционных процессов при осложненных интраабдоминальных инфекциях (ИАИ), однако значимость их как определяющих патогенов послеоперационного перитонита (ПП) до сих пор остается дискуссионной.

Цель исследования. Определить подходы к рациональному применению антиэнтерококковых средств при ПП у онкологических пациентов на основе изучения эффективности антимикробной терапии в сочетании с санирующей операцией.

Материалы и методы. Среди 361 пациента с бактериологически верифицированным ПП, находившегося в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2008–2013 гг., у 158 (44,8%) внутрибрюшные возбудители были представлены энтерококками в виде моноинфекции, а чаще – в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами. Влияние санирующей операции и АБТ на исход энтерококкового ПП изучено на 126 пациентах.

Результаты. Все пациенты получали препараты с антиэнтерококковой активностью, но не отмечено различий в летальности в зависимости от качества АЭТ при радикальной санации очага: летальность 5,9% и 19,2% соответственно, $p=0,11$. При нерадикальной операции результат лечения во многом определялся качеством АЭТ: при адекватной терапии летальность составила 34,5%, при неадекватной – 70%, $p=0,03$. Независимо от АЭТ основным показателем эффективности лечения ПП оставалось качество операции ($p<0,001$). Важным фактором исхода ПП с энтерококками в микробном спектре патогенов является направленная терапия в отношении других возбудителей ИАИ. Схожие результаты лечения показаны на этой же когорте пациентов ($n=126$), с той лишь разницей, что существенная роль всего антимикробного лечения, а не только АЭТ, прослеживалась как в случае нерадикальной операции ($p<0,001$), так и при радикальном устранении источника инфекции ($p=0,004$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности АЭТ при ПП у онкологических пациентов и необходимости включения соответствующих препаратов в режим антимикробного лечения в случае выделения энтерококков из перитонеальных образцов и/или крови.

Для повышения эффективности антимикробной терапии ПП нужно активно выявлять пациентов с высокой вероятностью послеоперационной энтерококковой ИАИ для включения действенного антиэнтерококкового средства в режим эмпирической АБТ.

Ключевые слова: онкологические пациенты, послеоперационный энтерококковый перитонит, антиэнтерококковая терапия, хирургическое лечение.

Abstract

Introduction. The etiological role of enterococci in the development of infectious processes in complicated intraabdominal infections (IAI) is considered proven, but their significance as determining pathogens of postoperative peritonitis (PP) still remains debatable.

The purpose of the study is to determine approaches to the rational use of antienterococcal agents in PP in oncological patients based on the study of the effectiveness of antimicrobial therapy in combination with sanitizing surgery.

Materials and methods. Among 361 patients with bacteriologically verified PP who were at the N.N. Alexandrov National Cancer Center in the period 2008–2013, 158 (44.8%) intraperitoneal pathogens were represented by enterococci in the form of mono-infection, and more often in association with other conditionally pathogenic microorganisms. The effect of sanitizing surgery and ABT on the outcome of enterococcal PP was studied in 126 patients.

Results. All patients received drugs with antienterococcal activity, but there were no differences in mortality depending on the quality of AET during radical rehabilitation of the focus: respectively, mortality was 5.9% and 19.2%, $p=0.11$. In non-radical surgery, the result of treatment was largely determined by the quality of AET: with adequate therapy, the mortality rate was 34.5%, with inadequate – 70%; $p=0.03$. Regardless of AET, the main indicator of the effectiveness of PP treatment remained the quality of the operation ($p<0.001$). An important factor in the outcome of PP with enterococci in the microbial spectrum of pathogens is targeted therapy against other IAI pathogens. Similar treatment results were shown in the same cohort of patients ($n=126$), with the only difference that the essential role of all antimicrobial treatment, and not only AET, was observed both in the case of non-radical surgery ($p<0.001$) and in the radical elimination of the source of infection ($p=0.004$).

Conclusions. The data obtained indicate the effectiveness of AET in PP in oncological patients and the need to include appropriate drugs in the antimicrobial treatment regimen in the case of isolation of enterococci from peritoneal samples and/or blood.

To increase the effectiveness of antimicrobial therapy of PP, it is necessary to actively identify patients with a high probability of postoperative enterococcal IAI to include an effective antienterococcal agent in the empirical ABT regimen.

Keywords: oncological patients, postoperative enterococcal peritonitis, antienterococcal therapy, surgical treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Считается доказанной этиологическая роль энтерококков в развитии инфекционных процессов при осложненных интраабдоминальных инфекциях (ИАИ), однако значимость их как определяющих патогенов послеоперационного перитонита (ПП) до сих пор остается дискуссионной, так как не было убедительно доказано, что присутствие энтерококков среди возбудителей перитонеальной инфекции повышает заболеваемость и смертность [1–3]. Нет однозначного

мнения о том, улучшает ли антиэнтерококковая терапия (АЭТ) исходы у пациентов с ИАИ, инфицированных энтерококками [3–5]. Неясно, каким пациентам с ПП будут полезны антибиотики, обладающие антиэнтерококковым действием. Вероятно, во многом это связано с тем, что при рассмотрении терапии в отношении энтерококков должным образом не анализируют основной компонент комплексного лечения перитонита – хирургический, в частности, не оценивается радикализм санации источника ИАИ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность антимикробной терапии в сочетании с санирующей операцией и определить подходы к рациональному применению антиэнтерококковых средств при ПП у онкологических пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Среди 361 пациента с бактериологически верифицированным ПП, находившегося в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2008–2013 гг., у 158 (44,8%) внутрибрюшные возбудители были представлены энтерококками в виде моноинфекции, а чаще – в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами. При первом и/или последующих эпизодах перитонита данные возбудители были изолированы вместе с другими энтеропатогенами у 136 (86,1%) пациентов. У 22 (13,9%) человек данные бактерии являлись единственными аэробными возбудителями ПП. Летальность в зависимости от моно- или микст-инфекции с участием энтерококков составила 13,6% (3/22) и 24,3% (33/136) соответственно, то есть существенно не различалась ($p=0,3$), что дало нам основание рассматривать всю группу из 158 человек как пациентов с энтерококковым ПП.

Операции по поводу перитонита стратифицированы на радикальные и нерадикальные. Влияние санирующей операции на исход энтерококкового ПП изучено на 126 пациентах после исключения лиц, которым релапаротомия не выполнялась и/или антибиотики, обладающие антиэнтерококковой активностью, не назначались.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационная летальность коррелировала с качеством хирургической санирующей операции. При радикальном устранении источника перитонита летальность была значительно ниже (10,4%), чем при нерадикальном (49%), $p<0,001$ (табл. 1).

Несмотря на то что все пациенты получали терапию препаратами с антиэнтерококковой активностью, не отмечено различий в летальности в зависимости от качества АЭТ при радикальной санации очага; при адекватной АЭТ летальность составила 5,9%, при неадекватной – 19,2%, $p=0,11$. Однако, если не удавалось радикально устранить источник инфекции на релапаротомии, результат лечения во многом определялся качеством АЭТ: при адекватном антимикробном воздействии летальность была меньшей (34,5%, $p=0,03$), чем при неадекватном (70%) (табл. 1).

Таблица 1

Летальность в зависимости от радикализма хирургической санации и качества АЭТ

Table 1

Mortality depending on the radicalism of surgical rehabilitation and the quality of AET

Хирургическая санирующая операция	АЭТ		Р	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	3/51 (5,9)	5/26 (19,2)	0,11	8/77 (10,4)
Нерадикальная	10/29 (34,5)	14/20 (70,0)	0,03	24/49 (49,0)
Р	<0,002	<0,002		<0,001
Итого	13/80 (16,3)	19/46 (41,3)	0,002	32/126 (25,4)

Примечание: в числителе – число умерших, в знаменателе – общее число пациентов, в скобках – летальность (%).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности АЭТ при ПП у онкологических пациентов и необходимости включения соответствующих препаратов в режим антимикробного лечения в случае выделения энтерококков из перитонеальных образцов и/или крови.

Независимо от АЭТ основным показателем эффективности лечения ПП оставалось качество операции ($p < 0,001$), а именно своевременность и возможность радикального устранения источника инфекции как при адекватном ($p < 0,002$), так и при неадекватном ($p < 0,002$) антиэнтерококковом воздействии. Но и без учета радикализма хирургической санации также прослеживалась зависимость непосредственных результатов лечения от качества АЭТ: при адекватной терапии летальность была меньше – 16,3%, чем при неадекватной – 41,3%, $p = 0,002$ (табл. 1). Эти данные подтверждают эффективность адекватной АЭТ наряду с хирургической санацией брюшной полости при ПП, тем самым указывая на необходимость использования антимикробных схем, включающих препараты с активностью против энтерококков, особенно у тех пациентов, которым не удалось радикально устранить источник инфекции.

Вместе с тем нельзя утверждать, что только АЭТ и хирургической санации достаточно для того, чтобы рассчитывать на благоприятный исход ПП, в микробной этиологии которого присутствуют энтерококки. Если учесть, что для ПП в большинстве случаев характерно полимикробное инфицирование, важным фактором исхода осложнения является направленная терапия в отношении других возбудителей ИАИ. На этот факт указывают схожие результаты лечения, показанные на этой же когорте пациентов ($n = 126$), с той лишь разницей, что существенная роль всего антимикробного лечения, а не только АЭТ, прослеживалась как в случае нерадикальной операции ($p < 0,001$), так и при радикальном устранении источника инфекции ($p = 0,004$) (табл. 2), чего не наблюдалось при одном только антиэнтерококковом воздействии ($p = 0,11$), когда очаг инфекции устранен радикально (табл. 1).

В нашем исследовании эффективность АБТ послеоперационного энтерококкового перитонита оценена по критерию госпитальной летальности, который наиболее объективно отражает непосредственный результат лечения. Подтверждено, что хирургической метод является основным в комплексном лечении осложнения; показана эффективность адекватной АЭТ при ПП с энтерококковой составляющей среди возбудителей инфекции, что обосновывает применение антимикробных

Таблица 2

Летальность в зависимости от радикализма хирургической санации и качества антимикробного лечения

Table 2
Mortality depending on the radicalism of surgical rehabilitation and the quality of antimicrobial treatment

Хирургическая saniрующая операция	АБТ		Р	Всего
	адекватная	неадекватная		
Радикальная	1/48 (2,1)	7/29 (24,1)	0,004	8/77 (10,4)
Нерадикальная	5/23 (21,7)	19/26 (73,1)	0,001	24/49 (49,0)
Р	0,012	<0,001		<0,001
Итого	6/71 (8,5)	26/55 (47,3)	<0,001	32/126 (25,4)

средств, активных в отношении энтерококков, у этой категории онкологических пациентов. С учетом того, что энтерококки являются довольно частыми внутрибрюшными патогенами при нозокомиальных ИАИ, в частности при ПП (50%) [6] (в нашем исследовании – 44,8%), стоит предусмотреть эрадикацию вероятных бактерий уже на этапе эмпирической терапии.

Ведение пациентов с осложненными ИАИ с вероятным энтерококковым инфицированием изложено в руководстве по лечению ИАИ (SIS 2017) [7]. Пока нет надежных доказательств эффективности АЭТ при госпитальных ИАИ, но из-за возможного неблагоприятного исхода, вследствие неадекватной АБТ у пациентов, подверженных риску инфицирования *Enterococcus* spp., следует делать эмпирический охват энтерококков [7]. Наши данные по этой теме согласуются с мнением экспертов по вопросам хирургических инфекций, которые рекомендуют в режим эмпирической АБТ добавлять антимикробный препарат с антиэнтерококковой активностью в случае осложненной ИАИ, развившейся в стационаре, особенно при ПП [3, 5–7]. Новые публикации о необходимости эмпирического охвата энтерококков у тяжело больных пациентов с вторичным перитонитом, у которых имелся рост *Enterococcus* spp., особенно если это не только *E. faecalis*, из внутрибрюшных очагов, тому подтверждение. 30-дневная летальность при неадекватной эмпирической антиэнтерококковой терапии была выше (39% против 17%, $p=0,05$), хотя частота послеоперационных осложнений была схожей [8]. В еще одном исследовании показано, что энтерококки увеличивают тяжесть ИАИ. Так, обнаружение энтерококков у пациентов с несостоятельностью анастомоза является показателем тяжелого течения осложнения [9]. Таким образом, результаты нашего исследования и последние литературные данные говорят о том, что для повышения эффективности АБТ перитонита нужно активно выявлять пациентов с высокой вероятностью послеоперационной энтерококковой ИАИ, то есть прогнозировать такие инфекции еще на этапе диагностики осложнения для включения действенного антиэнтерококкового средства в режим эмпирической АБТ.

■ ВЫВОДЫ

1. Высокая доля энтерококковой составляющей среди возбудителей (41,8%) перитонеальной инфекции и клиническая эффективность адекватной АЭТ (летальность 16,3% против 41,3%, $p=0,002$) указывают

на этиологическую значимость энтерококков как внутрибрюшных патогенов у онкологических пациентов с ПП и пользу от применения антимикробных схем, включающих препараты с активностью против энтерококков, особенно у тех пациентов, у которых источник инфекции устранен нерадикально ($p=0,03$).

2. На исход энтерококковой инфекции при ПП основное влияние оказывает качество санирующей операции ($p<0,001$). Радикальное устранение источника инфекции в основном нивелировало АЭТ: не было существенных различий ($p=0,11$) в летальности при адекватном (5,9%) и неадекватном (19,2%) воздействии. Но в случае нерадикальной операции результат лечения зависел от качества АЭТ: при адекватной терапии летальность была меньшей (34,5%, $p=0,03$), чем при неадекватной – 70%, что указывает на эффективность АЭТ и необходимость включения в схему эмпирической АБТ препарата с активностью против энтерококков.
3. Только одной АЭТ и операции недостаточно для благополучного исхода перитонита, в этиологии которого присутствуют энтерококки. С учетом обычно полимикробного характера ПП с энтерококковой составляющей, важным фактором выздоровления является направленная терапия в отношении всех возбудителей инфекции ($p<0,001$).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Riché F.C., Dray X., Laisné M.J. (2009) Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care*, vol. 13, no 3, R99. doi: 10.1186/cc7931.
2. Cercenado E., Torroba L., Cantón R. (2010) Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*, vol. 48, no 2, pp. 456–459. doi: 10.1128/JCM.01782-09.
3. Seguin P., Brianchon C., Launey Y. (2012) Are enterococci playing a role in postoperative peritonitis in critically ill patients? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 31, no 7, pp. 1479–1485. doi: 10.1007/s10096-011-1467-8.
4. Harbarth S., Uckay I. (2004) Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 23, no 2, pp. 73–77. doi: 10.1007/s10096-003-1078-0.
5. Suppli M., Aabenhus R., Harboe Z.B. (2011) Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*, vol. 17, no 7, pp. 1078–1083. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03394.x.
6. Sitges-Serra A., Lopez M.J., Girvent M. (2002) Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intraabdominal sepsis. *Br J Surg*, vol. 89, pp. 361–367.
7. Mazuski J.E. (2017) The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*, vol. 18, no 1, pp. 1–76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
8. Morvan A.-C. (2019) Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care – an analysis of the OUTCOMEREA database. *Critical Care*, vol. 23, pp. 307–316.
9. Kaffarnik M.F., Urban M., Hopt U.T. (2012) Impact of enterococcus on immunocompetent and immunosuppressed patients with perforation of the small or large bowel. *Technol Health Care*, vol. 20, no 1, pp. 37–48. doi: 10.3233/THC-2011-0654.

Подана/Submitted: 10.11.2021

Принята/Accepted: 30.11.2021

Контакты/Contacts: shif2009@mail.ru