

БІЛЯЄВА Ольга Олександрівна,

д-р мед. наук, професор,
професор кафедри загальної та невідкладної хірургії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

ЗНАЄВСЬКИЙ Микола Іванович,

канд. мед. наук,
директор КНП «Київська міська клінічна лікарня №6»

КАРОЛЬ Іван Вікторович,

канд. мед. наук,
завідувач відділення загальної та малоінвазивної хірургії
КНП «Одеська обласна клінічна лікарня»
ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ДЕЗІНФЕКТАНТІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ

Запалення – це одна з найдавніших та універсальних форм реакції у відповідь макроорганізму на дію пошкоджуючого фактору (механічного, термічного, хімічного, ішемічного та інших). Участь мікроорганізмів надає запаленню характер інфекційного процесу, в якому втілюється діалектична складність взаємодії факторів життєзабезпечення макроорганізму з різними екологічними факторами. Одним із яскравих прикладів запалення є перитоніт. Перитоніт – гостре запалення очеревини, що супроводжується високою інтоксикацією, одне з найважчих ускладнень захворювань та ушкоджень органів черевної порожнини з високою летальністю. Актуальність проблеми перитоніту обумовлена його поширеністю, високою летальністю, складністю та множинними порушеннями гомеостазу організму при перитоніті¹.

В етіології та патогенезі перитоніту є багато спірних питань. За визначенням деяких авторів, перитоніт є аутоінфекційним полімікроб-

1 Біляєва О. О. Комплексне лікування перитоніту і профілактика його ускладнень (експериментально клінічне дослідження) [дисертація]. Київ, 1999. 375 с. \$ Криворучко А. І, Жуков В. І, Повеліченко М. С., Андрєщев С.А. Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. Клінічна хірургія. 2014, № 3. С. 5–9.

ним захворюванням². Вважається, що основною причиною перитоніту є проникнення мікробів у черевну порожнину, хоча накопичилось багато фактів, які свідчать про те, що наявність мікроорганізмів у черевній порожнині не завжди викликає розвиток перитоніту. Однак у виникненні перитоніту відіграють роль кількість мікроорганізмів, що потрапили в черевну порожнину, їх вірулентність та патогенність, а також зниження реактивності організму³.

Мікробіологічний компонент є одним з провідних факторів розвитку та прогресування перитоніту і провідним фактором розвитку ендогенної інтоксикації при перитоніті. Доведено, що перитоніт є полімікробним захворюванням і в його етіології велику роль відіграють анаеробні не-кlostридіальні збудники.

Другим за значимістю аспектом при лікуванні перитоніту, після оперативного втручання, є раціональна антибіотикотерапія. Вибір антибіотикотерапії у хірургічних хворих з гнійно-септичними ускладненнями є однією із важливих проблем. Це пов'язано, насамперед, з видовим складом мікрофлори, яка постійно змінюється та її чутливістю до антибіотиків⁴.

За даними багатьох авторів, домінуючим мікроорганізмом при перитоніті є кишкова паличка (від 30 до 65 %) в асоціації з іншими мікроорганізмами - стафілококами, ентерококами, стрептококами, синьогнійною паличкою, протеєм, клебсієлами та ін. Вирішальну роль у досягненні результатів лікування відіграє стартова адекватна антимікробна терапія, заснована на емпіричному та деескалаційному принципах.

Перитоніт є полімікробним захворюванням, при якому найчастіше виділяються асоціації грампозитивних і грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, у зв'язку з чим в клініці прийнято комбіноване поєднання антибіотиків, спрямоване на боротьбу із синергуючими аеробними та анаеробними збудниками. До отримання мікробіологічного діагнозу перитоніту та визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків при вираженому синдромі ендогенної інтоксикації призначають антибіо-

2 Москаленко В. З., Лосицький О. О., Веселий С. В. Етіопатогенез та лікування гнійного перитоніту у дітей. Шпитальна хірургія. 1998, № 1. С. 101-106.

3 Біляєва О. О., Кароль І. В. Антибіотикорезистентність та раціональна антибіотикотерапія при перитоніті. У: Табачников С. І., редактор. Актуальні проблеми освіти і науки в умовах війни: матеріали Першої науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми освіти і науки в умовах війни»; 6–7 червня 2023; Київ. Київ: ДП «Експрес-об'ява». 2023. С. 179-190. URL : <https://doi.org/10.51587/9786-1773-89254-2023-07>.

4 Біляєва О. О., Крижевський В. В., Кароль І. В. Антибіотикорезистентність, раціональна антибіотикотерапія і пробіотики в комплексному лікуванні перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2023, № 4-5(121-122). С. 5-13. URL : <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4-5.2023.01>.

тики широкого спектру дії (стартова, емпірична антибіотикотерапія), карбапенеми, фторхінолони III–IV покоління, напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, ампіокс), цефалоспорины III–IV покоління, аміноглікозиди та препарат проти анаеробних збудників – метронідазол, з наступним дотриманням принципу деескалаційної антибіотикотерапії, що є одним із шляхів боротьби з антибіотикорезистентністю⁵. Щодо дози антибіотиків, то ми дотримуємося принципу антибіотикотерапії – сила лікування має відповідати клінічному прояву хвороби.

Антибіотики, які застосовуються повинні мати здатність проникати в зони інфекції, створюючи там бактерицидні концентрації, мати широкий спектр дії, охоплювати аеробні та анаеробні збудники. При лікуванні тяжких форм гнійно-некротичних ускладнень необхідно застосовувати комбіновану антибактеріальну терапію. За ці роки відкрито понад 1000 антибіотиків, але застосовуються в клінічній практиці близько 45, які мають 6500 найменувань, що ускладнює роботу клініцистів.

Проведення раціональної антибіотикотерапії, яка є важливим компонентом в комплексному лікуванні перитоніту, в умовах значного поширення антибіотикорезистентності – складне завдання. При виборі схем антибіотикотерапії враховують дані про мікробіологічну активність препаратів, їх переносимість та фармакокінетику.

Одна з найактуальніших та найскладніших проблем у медицині – це неухильне зростання резистентності мікроорганізмів до різноманітних антибактеріальних препаратів. На думку багатьох дослідників, антибіотикорезистентність досягла критичного рівня⁶.

Резистентність – неминуче біологічне явище, пов'язане з високими адаптаційними здібностями мікроорганізмів, що виникло з початку антибіотичної ери, прогресивно зростає, а завдання вчених – знаходити шляхи її запобігання. В 2009 році H.W. Boucher відзначив проблемних збудників: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*⁷.

5 Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижеський ЄЄ, Балінська МІ. Причини антибіотикорезистентності, шляхи її подолання і раціональна антибіотикотерапія при перитоніті. Новини медицини і фармації в Україні. 2017, № 5 (613). С. 14-18.

6 Бойко ВВ, Іванова ЮВ, Головіна ОА. Антибіотикорезистентність основних збудників інтраабдомінальної інфекції (огляд літератури та власні дослідження). Хірургія України. 2016, № 4. С. 108-16.

7 Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Louis B Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48(1). P. 1-12. URL : <https://doi.org/10.1086/595011>. PMID: 19035777.

Всесвітня організація охорони здоров'я назвала 2011 рік роком боротьби з антибіотикорезистентністю. Резистентність до антимікробних препаратів неухильно зростає, спричиняючи щорічно мільйони смертей⁸.

Формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів-збудників абдомінального сепсису за умов розвитку перитоніту є однією з проблем лікування цієї категорії пацієнтів. Нині часто невірно підбираються антибактеріальні препарати, їх дози, що в результаті сприяє формуванню стійких штамів мікроорганізмів вже на догоспітальному етапі лікування хірургічних хворих. Кардинально новим напрямком, як для подолання антибіотикорезистентності, так і для лікування перитоніту є застосування пробіотичних дезінфектантів. Широкий спектр їхніх властивостей може вирішити багато проблем, в тому числі і подолання антибіотикорезистентності.

Нині активно вивчаються властивості *Bacillus subtilis*, які використовуються як в медицині, так і в промисловості. Вони мають здатність до секреції білка, що дозволяє використовувати їх у виробництві білків, вітамінів та антибіотиків. Антиоксидантна активність (біо)хімічної сполуки відповідає її здатності затримувати або запобігати окисленню субстрату, що є результатом дисбалансу між виробництвом активних форм кисню та їх деградацією антиоксидантами⁹.

Є багато робіт з дослідження впливу та ефективності дії пробіотичних дезінфектантів. Так, деякі автори відмічають їх ефективність не тільки для контролю мікробного забруднення поверхонь, але й для зниження стійкості мікроорганізмів до лікарських препаратів¹⁰.

Дослідження показало, що пробіотичні миючі засоби сприяли конкурентному виключенню набагато ефективніше, ніж дезінфікуючі засоби. Пробіотичні миючі засоби з мікробним різноманіттям варто розглянути для прибирання лікарень¹¹.

8 World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. April 2014.

9 Dussert E, Tourret M, Dupuis C, Noblecourt A, Behra-Miellet J, Flahaut C, et al. Evaluation of Antiradical and Antioxidant Activities of Lipopeptides Produced by *Bacillus subtilis* Strains. *Front. Microbiol.* 2022. 13:914713. URL : <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.914713>. PMID: 35794911. PMCID: PMC9251515.

10 Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M, et al. Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation. *PLoS One.* 2016; 11(2):e0148857. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148857>. PMID: 26886448. PMCID: PMC4757022.

11 Stone W, Tolmay J, Tucker K, Wolfaardt GM. Disinfectant, Soap or Probiotic Cleaning? Surface Microbiome Diversity and Biofilm Competitive Exclusion. *Microorganisms.* 2020, № 8(11). 1726. URL : <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111726>. PMID: 33158159. PMCID: PMC7694204

Також дослідження свідчать, що використання пробіотиків для чищення є ефективним щодо зниження росту мікробів у стоматологічних установах¹².

Зібрані дані показали, що *B. subtilis* ефективні як пробіотик для націлювання та знищення ентеропатогенів людини та мають високий профіль безпеки без значних загроз для здоров'я. Висновки підкреслюють багатообіцяючі перспективи *B. subtilis* як потужного пробіотика-кандидата для пробіотичної дезінфекції та клінічного застосування¹³.

З вище викладеного випливає, що дане дослідження є актуальним і необхідним для покращення результатів лікування хворих на розповсюджений перитоніт.

Метою дослідження було обґрунтувати застосування пробіотичних дезінфектантів в комплексному лікуванні експериментального перитоніту.

Експериментальне дослідження виконано на базі Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика на 45 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 4-5 місяців, які утримувались у віварії відповідно до загальноприйнятих норм. При виконанні експериментального дослідження керувались загальноприйнятими вітчизняними та світовими законами відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., закон України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, та з дозволу комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол №8 від 7.11.2022р.). Відповідно до загальноприйнятих етичних норм, всі болісні маніпуляції з тваринами здійснювалися під загальною анестезією розчином кетаміна та 2 % розчином ксилазину, які вводили внутрішньом'язово в дозі 0,02 мл кетаміну та 0,04 мл ксилазину на 100 г ваги. Всі щурі знаходилися в однакових умовах. Тваринам моделювали перитоніт шляхом введення в черевну порожнину 10 % розчину калової суспензії з розрахунку 0,5 мл на 100 г ваги тварини, яку отримували шляхом змішування 0,9 % розчину NaCl і калу зі сліпої кишки 2 – 3 інтактних тварин,

12 Al-Marzooq F, Bayat SA, Sayyar F, Ishaq H, Nasralla H, Koutaich R, Al Kawas S. Can probiotic cleaning solutions replace chemical disinfectants in dental clinics? Eur J Dent. 2018, № 12(4). P. 532-539. URL : https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_124_18. PMID: 30369799. PMCID: PMC6178676.

13 Zhao Z, Li W, Tran TT, Loo SCJ. *Bacillus subtilis* SOM8 isolated from sesame oil meal for potential probiotic application in inhibiting human enteropathogens. BMC Microbiol. 2024, № 24(1). P. 104. URL : <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03263-y>. PMID: 38539071.

потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Не пізніше ніж через 20 хв після приготування суспензії вводили щурам пункційним способом. Щоб не пошкодити внутрішні органи під час введення калової суспензії в черевну порожнину, тварин тримали вертикально, заднім кінцем тіла вгору. Методом пункції черевної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву і ліву клубові ділянки, вводили однакову кількість калової суспензії¹⁴. Виведення тварин з експерименту здійснювали передозуванням препаратів для анестезії – розчином кетаміна та 2 % розчином ксилазина при ліквідації ознак перитоніту.

Щурі були розподілені на 3 групи, по 15 тварин в кожній групі. Наявність перитоніту спочатку визначали клінічно – тварини були в'ялі, неактивні, погано приймали їжу та воду, погано реагували на подразники, прискорювалося дихання. Підтвердження перитоніту проводили інтраопераційно після виконання лапаротомії, на 1–2 добу після моделювання. Лікування щурів I групи (основна) полягало в промиванні черевної порожнини 5 % розчином пробіотичного дезінфектанту в стерильному 0,9 % р-ні NaCl 3–5 разів, нанесенні пробіотичного дезінфікуючого спрею на органи черевної порожнини після промивання та гелю з пробіотиками на операційну рану тонким шаром після її зашивання. Для лікування щурів II групи (група порівняння) використовували розчин сорбенту «Ентеросгель» в стерильному 0,9 % р-ні NaCl, яким промивали черевну порожнину 3–5 разів з експозицією розчину в черевній порожнині 2–3 хв. Лікування щурів III групи (плацебо-контроль) полягало в промиванні черевної порожнини 0,9 % р-м NaCl 3–5 разів. Всім тваринам в післяопераційному періоді щоденно проводилася антибактеріальна терапія цефалоспорином III покоління – цефтріаксон, та знеболення 50 % розчином метамізолу натрію. Санаційні релапаротомії виконували з інтервалом 24–48 годин, в залежності від стану тварини.

Для визначення рівня інтоксикації і динаміки протікання перитоніту нами визначені такі показники, як вміст молекул середньої маси (загальні)¹⁵,

14 Mascena GV, Cavalcanti Melo MCS, Benevides Gadelha DN, Beserra Oliveira TK, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2014, № 29(9). P. 615-621. URL : <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201400150010>. PMID: 25252209.

15 Дмитрик В. В, Креницька Д. І, Луговська Т. В, Яковлев П. Г. Кількісний та якісний склад молекул середньої маси в плазмі крові та гомогенатах пухлин в хворих на рак сечового міхура. *Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science»*. 2018, № 5(14). P. 41-46. URL : <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2018.148330>.

токсинз'язуюча здатність білків сироватки крові¹⁶ та функціональна активність моноцитів в загальному НСТ-тесті¹⁷.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми Statistical software EZR v. 1.64 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). За умови відповідності вибірки закону нормального розподілення даних оцінку статистичних гіпотез на рівність середніх у двох залежних або незалежних вибірках проводили за критеріями t – Ст'юдента або F – Фішера, при рівні значимості 95 % ($\alpha = 0,05$). Коли показники не відповідали закону нормального розподілення даних використовували методи непараметричної статистики із застосуванням критеріїв для перевірки статистичних гіпотез Уїлкоксона-Манна-Уїтні (U) та рангових сум Уїлкоксона (T). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

При проведенні експериментального дослідження було отримано клінічні дані, які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Характеристика виживаності в експериментальних
групах дослідження**

Група дослідження	Вижило щурів		Загинуло щурів	
	Абс.	%	Абс.	%
I група (n=15)	10	66,7	5	33,3
II група (n=15)	8	53,3	7	46,7
III група (n=15)	0	0	15	100

Як видно з таблиці, в I групі (основна) вижило 10 (66,7 %) щурів, в яких було ліквідовано перитоніт, загинуло 5 (33,3 %) щурів. У тварин, які вижили відбувався поступовий регрес перитоніту. На релапаротоміях відмічали зменшення об'єму ексудату, зміну його з гнійного характеру на серозний. Також візуально очерешина з тьм'яного темного кольору ставала блискучою. Нашарування фібрину на петлях кишечника та інших органах черевної порожнини поступово лізувалися і на момент ліквідації перитоніту – були відсутніми. Післяопераційні рани, не зважаючи на повторні хірургічні втручання загоювалися первинним натягом. Поступово

16 Андрейчин М. А, Бех М. Д, Дем'яненко В. В, Ничик А. З, Ничик Н. А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації. Київ: МОЗ України; 1998. 31 с.

17 Пастер ЄУ, редактор. Імунологія: підручник. Київ: Вища школа, 2005. 599 с.

тварини ставали активнішими, пили воду та вживали їжу. Перитоніт був ліквідований у тварин в середньому на 6,5 добу.

Причиною смерті в 2 тварин був виражений перитоніт, 3 тварини загинули під час експерименту не від прогресування перитоніту.

В II групі (група порівняння) вижило 8 (53,3 %) щурів, в яких було ліквідовано перитоніт, 7 (46,7 %) тварин загинуло. У тварин, які вижили перитоніт поступово регресував. Під час повторних санацій черевної порожнини відмічали зміну характеру ексудату із гнійного на серозний та зменшення його об'єму. Нашарування фібрину на органах черевної порожнини поступово зменшувалися і на момент ліквідації перитоніту – були відсутніми, парієтальна очеревина з тьм'яного темного колоьору ставала блискучою, залишався різної вираженості злуковий процес. Післяопераційні рани загоювалися добре. Поступово тварини ставали активнішими, вживали їжу та воду. Перитоніт був ліквідований у тварин в середньому на 8,5 добу.

Від тяжкого перитоніту загинуло 4 щурі, в 3-х тварин на розтині перитоніт був не вираженим.

Всі тварини III групи (плацебо-контроль) загинули від тяжкого перитоніту протягом 1–8 діб від початку лікування. В черевній порожнині тварин відмічали зміну серозного ексудату, за умови його первинного формування, на гнійний, збільшення об'єму гнійного ексудату та фібрину, очеревина залишалася тьм'яною протягом всього періоду лікування. Перебіг перитоніту ускладнювався формуванням абсцесів черевної порожнини, кишковою непрохідністю, за рахунок парезу кишечника та склеювання його петель фібрином, прогресуванням злукового процесу. Були випадки перфорацій кишечника та мезентеріального тромбозу на фоні прогресування перитоніту.

Для визначення рівня інтоксикації і динаміки протікання перитоніту нами визначено вміст молекул середньої маси (загальні), токсинз'язуючу здатність білків сироватки крові, функціональну активність моноцитів в загальному НСТ-тесті.

В I основній групі (таблиця 2) нами встановлено, що на 1 добу дослідження відбувалося підвищення концентрації молекул середньої маси (МСМ) по відношенню до референтних значень в 1,5 ($p < 0,05$) разів. При цьому встановлено подальше зниження показників вмісту МСМ відносно 1 доби, і на 7 добу вони наблизилися до референтних значень та становили $0,53 \pm 0,03$ од. опт. щіл.

Таблиця 2

**Показники ендогенної інтоксикації та функціональної
активності моноцитів у тварин І групи
в процесі лікування**

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження, доба				
		1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	Референтні значення (0 доба)
Вміст молекул середньої маси (загальні)	од.опт. щіл.	0,77±0,07	0,67±0,05	0,61±0,06	0,53±0,03	0,51±0,05
Токсинзв'язуюча здатність білків сироватки крові	мг барв/мг білка	0,03±0,01	0,04±0,007	0,07±0,01	0,08±0,007	0,09±0,008
Функціональна активність моноцитів в загальному НСТ-тесті	%	3,13±1,11	3,53±0,7	6,47±1,36	8,06±0,74	8,07±1,53

В той час нами визначено значне зниження токсинзв'язуючої здатності білків сироватки крові на 1 добу відносно референтних значень в 3,0 рази ($p<0,05$). Встановлено поступове підвищення досліджуваних показників, і на 7 добу відносно 1 доби вони зросли в 2,7 разів ($p<0,05$) наблизившись до референтних значень і становили $0,08\pm0,007$ мг барв/мг білка.

Накопичення в сироватці крові токсичних продуктів мікробного походження зумовлює пригнічення функціональної активності моноцитів периферичної крові – основних клітин-регуляторів антимікробної реактивності організму.

Встановлено зниження функціональної активності моноцитів відносно референтних значень в 2,6 разів на 1 добу дослідження. При цьому спостерігали поступове підвищення показників до 7 доби, коли вони досягли референтних значень і становили $8,06\pm0,74$ %.

В II групі (таблиця 3) нами встановлено підвищення концентрації молекул середньої маси по відношенню до референтних значень в 1,6 разів ($p<0,05$) на 1 добу дослідження. На 7 добу встановлено зниження показників вмісту МСМ відносно 1 доби, однак вони перевищували референтні значення в 1,4 рази ($p<0,05$).

Таблиця 3

**Показники ендогенної інтоксикації та функціональної
активності моноцитів у тварин II групи
в процесі лікування**

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження, доба				
		1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	Референтні значення (0 доба)
Вміст молекул середньої маси (загальні)	од.опт. щіл.	0,83±0,06	0,76±0,46	0,73±0,44	0,71±0,06	0,52±0,05
Токсинзв'язуюча здатність білків сироватки крові	мг барв/мг білка	0,02±0,01	0,03±0,005	0,05±0,007	0,06±0,01	0,09±0,007
Функціональна активність моноцитів в загальному НСТ-тесті	%	2,46±0,63	2,60±0,56	3,13±0,34	4,36±1,07	8,0±1,47

Нами визначено зниження токсинзв'язуючої здатності білків сироватки крові на 1 добу дослідження відносно референтних значень в 4,5 разів ($p<0,05$). На 7 добу визначено підвищення досліджуваних показників відносно 1 доби в 3,0 рази ($p<0,05$). При цьому вони були зниженні відносно референтних значень – в 1,5 разів ($p<0,05$).

На 1 добу встановлено зниження функціональної активності моноцитів відносно референтних значень в 3,3 рази ($p<0,05$). На 7 добу встановлена тенденція до підвищення активності моноцитів відносно 1 доби дослідження. При цьому значення визначались заниженими відносно референтних – в 1,8 разів ($p<0,05$).

Таким чином в результаті проведених досліджень нами встановлено, що застосування розробленого лікування сприяє зменшенню вмісту молекул середньої маси, токсинів мікробного походження, відносно 1 доби дослідження. Дані тенденції сприяють збереженню токсинзв'язуючої активності білків сироватки крові на субкомпенсованому рівні, що зумовлює зменшення проявів ендогенної інтоксикації. Зниження токсичного навантаження на ефекторні клітини природної резистентності сприяє збереженню їх функціональності та активізує реакції антимікробної резистентності. Дані тенденції були більш виражені у першій групі.

При аналізі результатів дослідження III групи (таблиця 4) встановлено значне підвищення вмісту молекул середньої маси на 1 добу відносно референтних значень – в 1,8 разів ($p < 0,05$), на тлі значного зниження токсинз'язуючої здатності білків сироватки крові – в 4,5 разів ($p < 0,05$). Встановлено значне пригнічення функції моноцитів периферичної крові відносно референтних значень – в 4,9 разів ($p < 0,05$). На 7 добу дослідження визначення показників у III групі не проводилося, оскільки більшість тварин загинула до цього терміну.

Таблиця 4

Показники ендогенної інтоксикації та функціональної активності моноцитів у тварин III групи в процесі лікування

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження, доба			
		1 доба	3 доба	5 доба	Референтні значення (0 доба)
Вміст молекул середньої маси (загальні)	од.опт.щіл.	$0,90 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$
Токсинз'язуюча здатність білків сироватки крові	мг барв/мг білка	$0,02 \pm 0,006$	$0,02 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,004$	$0,09 \pm 0,007$
Функціональна активність моноцитів в загальному НСТ-тесті	%	$1,7 \pm 0,7$	$1,53 \pm 0,56$	$1,13 \pm 0,23$	$8,4 \pm 1,6$

Таким чином, проаналізувавши результати дослідження нами встановлено, що у щурів з експериментальним перитонітом розвиток ендотоксикозу тяжкого ступеня пов'язаний з накопиченням в аутологічній сироватці крові молекул середньої маси мікробного походження. Дані тенденції сприяють підвищенню цитолітичної активності сироватки крові по відношенню до аутологічних лейкоцитів та зменшенню токсинз'язуючої здатності білків сироватки крові. Зниження детоксикаційних властивостей аутологічної сироватки крові призводить до накопичення токсинів мікробного та гістіогенного походження, що зумовлює токсичне пошкодження моноцитів, які є основними ефекторними клітинами справжнього фагоцитозу та регуляторами адаптаційного імунітету.

Використання в експерименті розробленого лікування у тварин I групи сприяє зменшенню вмісту молекул середньої маси та відновленню

тоскинзв'язуючої здатності альбуміну вже на 5-ту добу експерименту. Дані тенденції зумовлюють зниження цитолітичної активності сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів та збереженню функціональних можливостей моноцитів на адаптованому рівні вже на 5-ту добу дослідження. При цьому на 7-му добу показники функціональної активності моноцитів відповідали референтним значенням. В той час у експериментальних тварин II групи оптимізація досліджуваних показників відбувалась тільки на 7-му добу експерименту. Однак вони не відповідали межам референтних значень. В III групі досліджувані показники були значно знижені відносно референтних значень протягом всього дослідження.

Варто зазначити, що активність антибіотиків непостійна, що обумовлено формуванням резистентності, яка є неминучим біологічним явищем та пов'язана з високими адаптаційними здібностями мікроорганізмів¹⁸.

Провідними механізмами резистентності мікроорганізмів до антибіотиків вважаються:

- зміна мішені впливу антибіотиків;
- ферментативна інактивація антибіотиків;
- активне виведення антибіотиків з мікробної клітини;
- порушення проникності мікробної клітини для антибіотиків;
- формування метаболічних шунтів.

Резистентність до антибактеріальних препаратів не є універсальною. Найбільш виражена резистентність мікроорганізмів до антибіотиків спостерігається у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, гнійної хірургії, в опікових центрах (внутрішньолікарняні штами, які, як правило, мають резистентність до багатьох антибіотиків, у тому числі і до карбапенемів).

Відомо, що буває резистентність природна (конститутивна) та набута (індуцибельна), яка виникає спонтанно внаслідок генетичних мутацій і найчастіше зумовлена трьома факторами:

- модифікацією мішені дії на рівні мікробної клітини, яка постійно змінюється;
- активним виштовхуванням препарату з мікробної клітини;

18 Peitz U, Sulliga M, Wolle K, Leodolter A, Arnim UV, Kahl S, et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Feb;16(2). P. 315-324. URL : <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01173.x>. PMID: 11860415.

- існуванням мікроорганізмів у вигляді біологічних плівок (комунікативні спільноти), між якими відбувається постійний обмін інформацією за допомогою дифундуючих сигнальних молекул¹⁹.

Дифундуючі сигнальні молекули бактерії здійснюють обмін інформацією шляхом моніторингу своєї популяційної щільності, захисту своєї екологічної ніші, координації своєї поведінки відповідно до зміни умов зовнішнього середовища, а також шляхом «спостереження» за іншими комунікативними спільнотами²⁰.

Слід зазначити, що вторинна медикаментозна стійкість виникає в процесі лікування (часто в результаті безсистемного лікування, застосування малих доз, недотримання принципів антибіотикотерапії). Від часті «зустрічі» мікроорганізмів з антибіотиками у бактерій виробляється стійкість до антибактеріальних препаратів, що призводить до формування їх полірезистентних штамів. Це пов'язано з тривалим застосуванням одних і тих же антибіотиків у певному стаціонарі.

Антибіотикотерапія ділиться на 2 етапи: емпіричний та етіотропний. Адекватна стартова (емпірична) антибіотикотерапія є важливим фактором результату лікування. В основі даного принципу лежить призначення антибіотика із найбільш широким спектром дії з паралельним визначенням мікрофлори в осередку та її чутливості до антибіотиків з наступним призначенням антибактеріальних препаратів згідно з чутливістю виділених мікроорганізмів – етіотропної антибіотикотерапії.

В останні роки з'явився новий принцип інтенсивної антибіотикотерапії критичних станів, який отримав назву деескалаційної терапії. Принципи деескалаційної терапії наступні: виділення збудника та визначення його чутливості до антимікробних препаратів; оцінка та модифікація стартової терапії на підставі результатів мікробіологічного дослідження; оцінка клінічної ефективності проведеної стартової терапії; індивідуалізація тривалості терапії з урахуванням характеристик пацієнта та динаміки клінічної картини інфекції.

Деескалаційна терапія проводиться в 2 етапи. Перший етап передбачає використання антибіотика широкого спектру дії (емпірична антибіотикотерапія). Другий етап полягає у власне деескалації антибіо-

19 Ryan RP, Dow JM. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria. *Microbiology*. 2008 Jul. 154. 1845-1858; Yin G, Wang HH, Davies J. Antibiotics as signaling molecules. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Jul 29. № 362(1483). P. 1195-1200. URL : <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2044>. PMID: 17360275.

20 Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct. № 14(4). P. 836-871. URL : <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.836-871.2001>. PMID: 11585788. PMID: PMC89006.

тикотерапії, спрямованої на максимальне зменшення ймовірності появи резистентних штамів мікроорганізмів та здійснення більш ефективного з економічного погляду лікування. Після виділення збудника інфекції та визначення його чутливості до антибіотиків з'являється можливість перейти на застосування антибіотиків з вузьким спектром активності або, при необхідності, завершити курс антибактеріальної терапії.

В клінічній практиці досить часто порушуються правила черговості застосування антибактеріальних засобів, невірні підбираються дози препаратів, і в результаті вже на догоспітальному етапі лікування хворих з хірургічними інфекціями відбувається формування стійких штамів мікроорганізмів.

Враховуючи все вище сказане, дане дослідження є актуальним та необхідним в сучасній науці і хірургічній практиці для покращення лікування пацієнтів з гострим перитонітом.

Вибір антибіотикотерапії у хворих з перитонітом є однією з важливих проблем для хірурга. Це пов'язано з тим, що видовий склад мікрофлори та її чутливість до антибіотиків постійно змінюються. Тому, одним з обов'язкових і принципово важливих компонентів лікування гострого розповсюдженого перитоніту є повноцінна й ефективна антибактеріальна терапія. Не замінюючи, а доповнюючи хірургічне лікування, адекватна антибіотикотерапія здатна запобігти генералізації інфекції, розвитку післяопераційних ускладнень і фатальної поліорганної недостатності. Завданням антимікробної терапії в комплексному лікуванні хворих на гострий розповсюджений перитоніт є блокада системної запальної реакції на рівні екзогенних мікробних медіаторів. У клінічному значенні це насамперед запобігання персистенції, генералізації і рецидиву інфекційного процесу на великій поверхні очеревини чи в заочеревинному просторі.

При лікуванні розповсюджених форм гострого перитоніту стратегія антибактеріальної терапії повинна бути трьохетапною з дотриманням принципу деескалації. Перший етап – максимально ранній емпіричний початок лікування найбільш ефективним антибіотиком широкого спектру дії або їх комбінацією з паралельним мікробіологічним дослідженням збудників у вогнищі інфекції з наступним визначенням антибіотикочутливості. Вибір залежить від важкості стану пацієнта, локалізації джерела перитоніту, можливих видів збудників. Другий етап – деескалація – починається після отримання результатів бактеріологічного дослідження через 18-36 годин.

Якщо лікування починалося з дороговартісного потужного антибіотику, то доцільно продовжити терапію менш дорогим препаратом, до якого є чутливим отриманий вид збудника. Такий підхід є доцільним з економічних уявлень, а також дозволяє зменшити ризик індукції резистентності. Третій етап – повторна корекція – проводиться на 3–4 день, після визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків.

Таким чином, деескалаційна терапія заснована на невідкладному застосуванні у важких хворих потужних антибіотиків для попередження погіршення їхнього стану. Ця стратегія лікування знижує небезпеку селекції та розповсюдження резистентних штамів збудників, а також розвиток госпітальних інфекцій, здійснює менший вплив на нормальну мікрофлору організму хворого, зменшує частоту виникнення місцевих та загальних побічних реакцій.

Основною потребою при виборі антибіотиків для лікування перитоніту є ефективність по відношенню до більшості етіологічно значущих збудників: грампозитивних та грамнегативних аеробних і факультативно анаеробних мікроорганізмів. Ті антибіотики, які мають такий спектр дії, використовуються в режимі монотерапії. Ті препарати, які неактивні по відношенню до анаеробної флори – у вигляді комбінованої терапії.

Особливу проблему представляє вибір антимікробних засобів для лікування хворих з абдомінальним сепсисом. Саме важкість стану хворих, яка оцінюється вище 13 балів за шкалою APACHE II, є незалежним фактором неефективності терапії та летального наслідку. При критичному стані і високому напруженні системної запальної реакції від'ємну роль грає вторинний цитокіногенез, який викликається антибіотиками внаслідок вивільнення ліпополісахариду бактеріальної клітини. Мінімальний ризик вторинного цитокіногенезу пов'язаний із застосуванням карбапенемів, захищених пеніцилінів, глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін), цефепіму і фторхінолонів.

Протягом багатьох років вироблялися принципи антибіотикотерапії, дотримання яких забезпечує ефективне лікування пацієнтів та попередження розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів, які є наступними:

1. Якщо антибіотик направлений проти збудника, він має застосовуватися в достатній дозі, його концентрація в організмі має бути високою і постійно підтримуватися на цьому рівні.

2. Розробка правильних показів до антибіотикотерапії (за даними США, в 90 % випадків антибіотики призначають необгрунтовано).
3. Оптимальним фактором для призначення антибіотика є мікробіологічне підтвердження діагнозу (антибіотикограма).
4. Недостатньо вибрати антибіотик, потрібно точно визначити його дозу. Інтенсивність лікування має відповідати вираженості симптомів захворювання. Вся система лікування має бути адекватна по відношенню до характеру патологічного процесу.
5. Слід чітко дотримуватися інтервалу введення антибіотиків.
6. При призначенні антибіотиків основним принципом є їх диференційний відбір.
7. При тяжкому сепсисі, перитоніті, менінгіті та інших тяжких швидко прогресуючих захворюваннях, рекомендована масивна терапія великими дозами антибіотиків.
8. Тривалість лікування антибіотиками має бути обумовлена і нозологічною характеристикою захворювання.
9. Призначаючи антибіотик необхідно враховувати його тропність.
10. Тривала антибіотикотерапія повинна проводитися на фоні вітамініотерапії.

Таким чином перитоніт є полімікробним захворюванням. Етіологія перитоніту незначно змінилася, домінуючим збудником перитоніту залишається *Escherichia coli*. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів зростає, тому необхідно раціонально застосовувати антибіотикотерапію та дотримуватися її принципів.

Деякі автори вивчали вплив пробіотичних препаратів на організм при перитоніті шляхом їх ентерального прийому і встановили, що незважаючи на те, що пробіотичні штами виявляли толерантність до антибіотиків, їх застосування не показало суттєвої клінічної ефективності, хоча високий рівень позитивного впливу на дисбіоз кишечника²¹.

Інші автори доводять, що пробіотична терапія запобігає первинному або вторинному спонтанному бактеріальному перитоніті при цирозі печінки²².

21 Polyovyy VP, Sydorchuk RI, Fedonyuk LY, Rotar OV, Polyovyy PV, Chepega IG, et al. Application of antibiotics and probiotics for prevention of antibiotic-associated dysbiosis in patients with generalized peritonitis and enteral dysfunction supports staff awareness. *Wiad Lek.* 2021, № 74(3 cz 1). P. 508-511. URL : <https://doi.org/10.36740/WLek202103123>. PMID: 33813459.

22 Bhat M, Arendt BM, Bhat V, Renner EL, Humar A, Allard JP. Implication of the intestinal microbiome in complications of cirrhosis. *World J Hepatol.* 2016, № 8(27). P. 1128-1136. URL : <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i27.1128>. PMID: 27721918. PMCID: [PMC5037326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5037326/); Lo RS, Austin AS, Freeman JG. Is there a role for probiotics in liver disease? *ScientificWorldJournal.* 2014. 874768. URL : <https://doi.org/10.1155/2014/874768>. PMID: 25436233. PMCID: [PMC4243598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4243598/).

За нашими даними, пробіотичні дезінфектанти є ефективними для санацій черевної порожнини, що доведено експериментальним дослідженням.

Періопераційніабопісляопераційніпробіотикиєфективнідлязменшення ускладнень, пов'язаних з лікуванням, у пацієнтів з колоректальним раком, яким проводять операцію, з нижчим рівнем побічних ефектів²³.

Хорошою мотивацією для подальшого впровадження та збільшення використання пробіотиків також може бути зменшення витрат на госпіталізацію. Загальновідомо, що величезні суми витрачаються на лікування хірургічних ускладнень і, як наслідок, збільшення кількості днів госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії, у той час як вони можуть скорочуватися при застосуванні пробіотиків²⁴.

Дане дослідження є абсолютно новим напрямком в комплексному лікуванні перитоніту. Роботи по вивченню ефективності санацій черевної порожнини пробіотичними дезінфектантами не проводилися, тому це доводить необхідність подальшого вивчення цього перспективного напрямку.

Застосування пробіотичних дезінфектантів в комплексному лікуванні перитоніту є перспективним напрямком для боротьби з антибіотико-резистентністю і поліпшення результатів лікування перитоніту.

DOI: 10.51587/9798-9895-14663-2024-119-38-54

23 Persson JE, Viana P, Persson M, Relvas JH, Danielski LG. Perioperative or Postoperative Probiotics Reduce Treatment-Related Complications in Adult Colorectal Cancer Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer*. 2024. URL : <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01016-8>. Epub ahead of print. PMID: 38231290.

24 Kotzampassi K. Why Give My Surgical Patients Probiotics. *Nutrients*. 2022. № 14(20). 4389. URL : <https://doi.org/10.3390/nu14204389>. PMID: 36297073. PMCID: PMC9606978.