

П.Д. Фомин, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев



П.Д. Фомин

# Применение антибиотиков в абдоминальной хирургии в вопросах и ответах

Продолжение. Начало в №2.

**?** На чем базируется диагностика абдоминальных инфекционных осложнений в послеоперационном периоде?

Особенностью осложненных инфекций брюшной полости является распространение инфекции за пределы зоны возникновения — развитие перитонита или абсцедирования. Известно, что через несколько часов после перфорации гастроуденальных язв перитонеальный экссудат содержит грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробы. Перфорация тонкой или толстой кишки уже спустя 2 ч приводит к инфицированию брюшной полости грамотрицательными факультативными условно-патогенными бактериями и анаэробной облигатной микрофлорой, грамположительными кокками и палочками, что сопровождается развитием перитонита. При остром холецистите, осложненном перипузырным абсцессом и неотграниченным перитонитом, характер микрофлоры становится практически идентичным микробному пейзажу толстой кишки. Подобная ситуация наблюдается и при остром деструктивном панкреатите. Следует учитывать, что одни лишь временные интервалы в развитии инфекции брюшной полости являются относительными критериями дифференцирования осложненной и неосложненной внутрибрюшной инфекции. В то же время диагностика инфекции брюшной полости или забрюшинного пространства не может основываться только на результатах бактериологического исследования. Так, если операция выполнена в первые часы после перфорации стенки кишечника, микробиологические данные будут неинформативны. Аналогичная ситуация возникает и тогда, когда лечение уже начато, например в случае самостоятельного приема антибиотиков пациентом. Более того, в процессе развития заболевания происходит изменение микробного пейзажа инфекционного очага.

Результаты микробиологического исследования являются основой целенаправленного режима антибактериальной терапии. Корректность и достоверность этих дорогостоящих исследований зависят от соблюдения правил взятия биологического материала. Особая роль в определении антимикробного агента принадлежит лабораторным методам. Современные методы диагностики чувствительности микрофлоры к антибиотикам включают:

- диско-диффузионный метод (метод Kirby-Bauer);
- определение минимальной подавляющей концентрации:
  - метод разведения в бульоне/агаре;
  - титрационный микропланшет (2 разведения);
  - Е-тест.

Целесообразно также определять концентрацию антибиотиков в тканях патологического очага и системном кровотоке, для чего используют сыровоточный бактерицидный тест, радиоиммуноферментный тест, иммуноферментный тест (ELISA, EMIT) и хроматографию (GLS, HPLC). К сожалению, большинству отечественных хирургов данные методики недоступны, но в любой клинике должен использоваться хотя бы метод стандартных двукратных разведений или дисковый метод.

Не останавливаясь подробно на вопросах клинической диагностики инфекционных осложнений в абдоминальной хирургии, все же отметим, что хирургу следует обращать внимание в первую очередь на динамику заболевания, клинические и интраоперационные данные. Только совокупность

патоморфологических, клинических и микробиологических данных наиболее полно отражает картину абдоминальной инфекции. Тяжесть состояния пациента и, соответственно, прогноз целесообразно оценивать с помощью оценочных шкал типа APACHE II-III в различных модификациях, SAPS, MODS, SOFA и др. Естественно, не следует забывать и о синдроме системного воспалительного ответа (табл. 1) и развитии абдоминального сепсиса как наиболее тяжелого системного проявления ИАИ. В некоторых случаях показано определение маркера системного воспаления прокальцитонина, концентрация которого в случае абдоминального сепсиса повышается в 20 и более раз. В ряде исследований показано повышение уровней глюкозы и триглицеридов в периферической крови в случае развития послеоперационных осложнений инфекционного характера, что также может иметь диагностическое значение.

Таким образом, диагностика инфекционных осложнений в послеоперационном периоде должна базироваться на тщательном анализе динамики клинической картины, интраоперационных данных, результатов клинико-лабораторных исследований.

**?** Какие факторы влияют на выбор антибиотика в абдоминальной хирургии?

Антибактериальная терапия является важнейшим компонентом комплексного лечения пациентов с абдоминальной хирургической инфекцией. Существуют убедительные доказательства того, что ранняя адекватная эмпирическая системная антибактериальная терапия перитонита приводит к снижению летальности и частоты осложнений ИАИ. В то же время при неадекватном выборе стартовой антибактериальной терапии коррекция лечения практически не может повлиять на показатели летальности у пациентов с абдоминальным сепсисом. В любом случае антибактериальная терапия, являясь обязательным компонентом комплексного ведения пациентов с абдоминальной хирургической инфекцией, лишь дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его. Антибактериальная терапия направлена на элиминацию микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс в брюшной полости, а также на предотвращение реинфицирования. Антибактериальная терапия в отличие от других видов лекарственного лечения имеет определенную направленность — специфическое подавляющее действие против основных возбудителей хирургической инфекции. В связи с этим действие антибактериального препарата зависит от создания оптимальной концентрации в очаге воспаления или деструкции.

До назначения антибактериальной терапии необходимо, по возможности интраоперационно, произвести забор материала из брюшной полости максимально приближенно к очагу инфекции. Мы не рекомендуем проводить посев крови на стерильность, поскольку в большинстве случаев (80-90%) выделить микроорганизмы из крови обычными микробиологическими методами не удастся. При проведении антибактериальной терапии ИАИ необходимо учитывать тяжесть основной и сопутствующей патологии хирургического больного, а также потенциальные побочные и токсические эффекты антибиотика. Решающую роль играет эмпирическая терапия (до получения микробиологических данных у конкретного больного). Адекватная антибактериальная терапия должна быть начата сразу после установления диагноза. При выборе антибиотика следует учитывать механизм его действия, поскольку сочетанное

Таблица 6. Рекомендуемые антибиотики, применяемые с целью антибиотикотерапии инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов

Микроорганизм	Рекомендуемый антибиотик
Метициллинрезистентный <i>S. aureus</i>	Ванкомицин; даптомицин; тигециклин; линезолид
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы с антисегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем); пиперациллин/тазобактам; тикарциллин/клавуланат; цефтазидим
Энтерококки	Ванкомицин; даптомицин; линезолид; тигециклин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Сульбактамсодержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, моксифлицин/сульбактам, ампициллин/сульбактам); карбапенемы с антисегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем); тигециклин
Микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> )	Карбапенемы (дорипенем, имипенем, меропенем, эртапенем); цефоперазон/сульбактам; тигециклин (кроме <i>Proteus spp.</i> , в отношении которых имеется природная сниженная активность)

применение препаратов с разными механизмами потенцирует эффект от их применения, и наоборот, токсичность вследствие применения препаратов с одинаковым механизмом действия может существенно превышать терапевтический эффект.

Следующими факторами, определяющими выбор антимикробного препарата в конкретной клинической ситуации, являются его фармакодинамические и фармакокинетические свойства, поскольку важно создать терапевтическую концентрацию препарата не только в крови, но и в средах организма.

Среди причин неудач антибактериальной терапии ИАИ необходимо назвать следующие:

- ошибочный диагноз, неправильные показания к выбору метода антибактериальной терапии, пути введения и дозы;
- резистентность микроорганизма (вследствие изменения мишени действия антимикробного средства (приобретенная невосприимчивость); влияния на транспорт антибиотика в бактериальную клетку (проникающий барьер) или повышенное выведение из клетки (например, тетрациклина); инактивации или детоксикации антибиотика в промежуточной среде; блокирования реакций или метаболической чувствительности к антибиотикам; создания неблагоприятных условий для метаболизма антибиотика; избыточного синтеза ферментов);
- нарушение иммунной защиты;
- неадекватное распределение;
- ограниченные инфекции;
- инфицированное инородное тело, недоступное для действия антибиотика.

Примерами резистентных микроорганизмов являются ампициллинрезистентный *Haemophilus influenzae* — β-лактамазы, внутренняя резистентность; пенициллинрезистентная *Neisseria gonorrhoeae* — β-лактамазы, внутренняя резистентность; обширный спектр β-лактамаз, продуцируемых *Klebsiella pneumoniae*; метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*, внутренняя резистентность; пенициллинполирезистентный *Streptococcus pneumoniae*, внутренняя резистентность; ванкомицинполирезистентные энтерококки и стафилококки.

Микроэкология и резистентность бактерий в различных странах, регионах и даже в конкретных лечебных учреждениях в пределах одного населенного пункта могут иметь свою специфику, связанную главным образом со структурой и объемом используемых антибактериальных препаратов. Данный факт значительно снижает ценность любых рекомендаций по антибактериальной терапии. Тем не менее считаем возможным рекомендовать некоторые препараты, эффективные по отношению к наиболее распространенным микроорганизмам (табл. 6).

В настоящее время необходимость применения комбинированной антимикробной терапии ИАИ следует рассматривать в следующих клинических ситуациях:

- при подозрении на выделение анаэробов (показано использование производных нитроимидазола (орнидазола, метронидазола) в сочетании с антибактериальным препаратом, не обладающим антианаэробной активностью);
- при подозрении на выделение резистентных грамположительных микроорганизмов (MRSA, энтерококки) (рекомендуется назначение антибиотика, обладающего активностью против данных возбудителей, в сочетании с антибиотиком с преимущественной активностью против грамотрицательных бактерий);
- выделение возбудителей, слабочувствительных ко всем антибиотикам (полирезистентность, перекрестная резистентность);
- в случае высокого риска инвазивного кандидоза или при выявлении грибов из стерильных локусов (показано добавление к любому режиму антибактериальной терапии системного антимикотического средства).

При тяжелых ИАИ следует придерживаться принципа деэскалационной стартовой эмпирической терапии, обеспечивающей более высокую вероятность достижения адекватного клинического эффекта.

Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения — внутривенный, внутримышечный и пероральный. Другие пути введения антибиотиков (внутриартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной) не имеют доказанных явных преимуществ перед традиционными.

**?** Когда следует оценивать эффективность антибактериальной терапии?

Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 ч после ее начала на основании динамики системной воспалительной реакции и интоксикации. Если в указанные сроки не отмечен положительный эффект, то режим антибактериальной терапии следует откорректировать. Если состояние больных на фоне проводимого лечения улучшается, нет необходимости изменять схемы антибактериальной терапии в соответствии с бактериологическими данными.

Выбор антибактериальных препаратов должен проводиться с учетом современных данных о резистентности возбудителей, региональных и локальных их особенностей. С осторожностью следует экстраполировать данные зарубежных клинических исследований в отечественную практику, учитывая возможные существенные региональные различия в распространении антибиотикорезистентности возбудителей ИАИ.