ZU_Akuch_3_2014_.qxd 05.11.2014 15:50 Page 54

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, **С.И. Сарсания**, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ

Превентивная терапия при операциях в гинекологии

Во избежание возможных осложнений и в связи с отсутствием условий для выполнения повсеместных специальных бактериологических, иммунологических и молекулярных исследований на флору в практике врача акушера-гинеколога должна широко использоваться превентивная терапия. На сегодняшний день доказано, что отсутствие патологического агента в нижних отделах мочеполовой системы женщины, подтвержденное бактериологическими методами исследования, не исключает наличия такового в верхних отделах репродуктивного тракта женщин.

Хотя экстирпация и надвлагалищная ампутация матки относятся к условно чистым операциям, они сопровождаются развитием ятрогенной инфекции в 6-23% случаев. Значительно выше частота микробной контаминации и послеоперационных осложнений в группах риска (при наличии таких факторов, как опухоли, пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, вагинальные инфекции). Рациональное периоперационное применение антибиотиков в оперативной гинекологии значительно уменьшает риск послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе раневой инфекции, абсцессов в малом тазу и лихорадки. Однако во многих гинекологических отделениях сформировались и укоренились неверные представления, не соответствующие современному взгляду на решение проблемы антибиотикопрофилактики. Сегодня под антибиотикопрофилактикой подразумевают не профилактический курс антибиотиков после операции, а периоперационное их назначение, т.е. одно-, двух-, трехразовое применение препаратов до операции, во время ее проведения и сразу после нее.

Нами было показано, что решающими для развития послеоперационной инфекции являются первые 3 ч от момента попадания бактерий в рану. Применение антибиотиков по истечении этого времени является запоздалым. Не оправдано профилактическое введение антибиотиков задолго до операции, поскольку они не обеспечивают полную предоперационную деконтаминацию, а риск появления антибиотикорезистентных микроорганизмов существенно возрастает. Следует учитывать, что проведение курса антибактериальной терапии в течение месяца до операции требует назначения более сильного антибактериального препарата интраоперационно (например, данный фактор иногда является определяющим при выборе цефалоспорина третьего поколения вместо цефалоспоринов второго поколения). При осуществлении антибиотикопрофилактики важно достигать необходимых концентраций антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддерживать этот уровень в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства. Назначение антибиотика более чем за 2-3 ч до операции или спустя 3 ч после нее сопряжено с большим риском развития инфекции (3,8 и 3,3% соответственно), чем его периоперационное введение. При неэффективности антибиотикопрофилактики, наличии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) после операции проводят адекватную антибиотикотерапию в течение 5-7 дней.

При выборе антибактериального препарата для профилактики следует учитывать его эффективность в отношении потенциальных экзогенных и эндогенных возбудителей бактериальных осложнений, его переносимость. Основным методом введения лекарственных средств является внутривенный.

Фармакокинетика антибактериального препарата определяет длительность создания эффективной концентрации его в крови. Препараты с коротким периодом полувыведения необходимо назначать повторно каждые 2-3 ч в течение оперативного вмешательства. При более длительных операциях такие лекарственные средства не применяют. Серьезным фактором, определяющим эффективность антибиотикопрофилактики, является время назначения препарата.

Бактерицидная концентрация антибактериального препарата в тканях операционной раны должна сохраняться в течение всей длительности операции, вплоть до момента наложения швов. Проводимая антибиотикопрофилактика должна предупреждать развитие двух типов инфекционных осложнений: во-первых, раневую инфекцию, в основном обусловленную возбудителем грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно золотистый и эпидермальный стафилококки, которые являются причиной воспаления подкожной клетчатки у 70-90% больных); во-вторых, инфекцию с локализацией бактериального воспаления в других органах и тканях, непосредственно связанных и не связанных с местом оперативного вмешательства (вызываемую обычно грамотрицательными бактериями и анаэробными микроорганизмами). В настоящее время послеоперационные осложнения обусловлены полимикробным спектром возбудителей с преобладанием условно-патогенной флоры, определяемой и в полости гениталий здоровых женщин.

Анаэробные микроорганизмы определяются в 65-100% случаев при гнойных заболеваниях органов малого таза у женщин. При этом анаэробы (Bacteroides spp., Prevotella spp., Prevotella bivia, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus anaerobius, Fusobacterium, Clostridium; факультативные бактерии: коагулазо-негативный стафилококк, Escherichia coli, Streptococcus группы B, Streptococcus негемолитический и фекальный) встречаются в ассоциациях с Gardnerella vaginalis, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Candida albicans. При развитии эндометритов, сальпингитов, тубоовариальных абсцессов, пиоваров и других заболеваний тазовых органов разновидность ассоциаций и ассоциантов заметно варьирует.

Доминирующую роль в развитии гнойно-деструктивных процессов в настоящее время играют неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы – Bacteroides, Fusobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus и др., в то время как удельный вес грамположительных спорообразующих палочек рода Clostridium не превышает 5%.

Требования, предъявляемые к оптимальному антибиотику для профилактики, следующие:

- активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений, препарат должен хорошо проникать в ткани – зоны риска инфицирования и плохо связываться с белками плазмы;
- период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях на протяжении всей операции;
- антибиотик должен быть малотоксичным;
- препарат не должен взаимодействовать со средствами, использованными при анестезии, особенно с миорелаксантами;
- он не должен вызывать быстрое развитие резистентности патогенных микроорганизмов, препарат должен быть оптимальным с позиции «стоимость/эффективность».

Нет сомнений, что при выборе препарата для лечения ВЗОМТ класс фторхинолонов остается по-прежнему актуальным. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром действия с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия, фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма.

Антибиотики этой группы обладают широким антимикробным спектром, высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике: грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, микобактерий, микоплазмы, хламидий, риккетсий, боррелий. Они оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Их оптимальная фармакокинетика обеспечивает не только высокие бактерицидные, но и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма.

Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным. Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50-70%, а в спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза – менее 50%. Современные фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфно-ядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2-12 раз превышают внеклеточные концентрации.

Хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов. Важным фактором в лечении ряда инфекционных болезней, передаваемых половым путем, является действие фторхинолонов на микроорганизмы, устойчивые к препаратам других классов, высокая активность в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, длительный постантибиотический эффект. Хорошие фармакокинетические свойства фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, значительное проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность этих препаратов и при применении внутрь.

Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике.

Фторхинолоны характеризуются способностью действовать на ферменты, ответственные за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК, – ДНК-гиразу (топоизомераза-2) и топоизомеразу-4. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов – разработка соединений с большим сродством к топоизомеразам, так как главным механизмом устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов микробов. В нашей практике фторхинолоны использовались в течение более 10 лет, при этом был получен высокий клинический эффект, удалось добиться высокого процента эрадикации возбудителей ВЗОМТ.

В силу того что практически ни один антибиотик не активен против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов при этих заболеваниях сегодня основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра всех основных, в том числе устойчивых, возбудителей. Учитывая частоту встречаемости инфекции, вызванной анаэробными микроорганизмами и полимикробной флорой, нами рекомендуется использовать комплексную терапию с применением современных антибиотиков широкого спектра действия и орнидазола, например, в качестве превентивной терапии при плановых инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях.

Орнидазол (производное имидазола) является эффективным компонентом комплексной антипростацидной и антианаэробной противовоспалительной терапии. Он играет важную дополнительную роль в лечении воспалительных заболеваний половых органов (ВЗПО) и ВЗОМТ, всегда, по сути, подозрительных в отношении трихомонад и анаэробов, поскольку методы их диагностики часто неадекватны. В настоящее время общепризнано, что терапия должна быть прямо направлена против аэробного и анаэробного компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у женщин с ВЗПО. Механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК чувствительных к препарату микроорганизмов. Орнидазол эффективен в отношении анаэробных бактерий, таких как Bacteroides и Clostridium spp., Fusobacterium, и анаэробных кокков, а также Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia (Giardia intestinalis).

Наиболее правильно в качестве превентивной терапии перед достаточно объемными операциями на органах малого таза применять орнидазол в дозе 0,5 г внутривенно капельно за 2-3 ч до начала операции в последовательном сочетании с антибиотиком широкого спектра действия. Это связано с тем, что фторхинолон используется отдельно от инфузии орнидазола во избежание нежелательных побочных эффектов. При тяжелых случаях ВЗОМТ, обширных хирургических вмешательствах на органах малого таза, отягощенном инфекционном анамнезе орнидазол целесообразно вводить внутривенно капельно каждые 12 ч по 0,5 г в течение 3-5 дней после операции. Обычно разовая доза орнидазола для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг, скорость в/в непрерывного (струйного) или капельного введения 5 мл/мин. Интервал между введениями 12 ч. Максимальная суточная доза не более 2 г.

Такой подход позволяет более чем в два раза снизить количество воспалительных и резидуальных осложнений после абортов, введений и извлечений ВМС, крио- и диатермокоагуляций эктопий шейки матки, диагностических выскабливаний, гистеросальпингографий, гидротубаций, реканализации маточных труб, эмболизации миомы матки и особенно полостных операций, выполняемых лапаротомическим, лапароскопическим или трансвагинальным доступом.

Список литературы находится в редакции.

Медицинский совет, № 7, 2012 г.