

УДК [616.381-022+616.34-022]-085.281

## Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях (Лекция)\*

Х. Гарау

Отделение терапии госпиталя «Mutua de Terrassa», Барселонский университет, Испания

## Bases for the Rational Choice of Antimicrobials in the Treatment of Intra-Abdominal Infections (Lecture)\*

J. Garau

Department of Medicine, Hospital «Mutua de Terrassa», University of Barcelona, Spain

Одно из необходимых условий выбора рациональной антибактериальной терапии при *интраабдоминальных инфекциях* (ИАИ) – знание наиболее распространенных бактериальных возбудителей различных ИАИ. В свое время профессор Х. Плanelес выделил 2 наиболее важных момента, касающихся установления этиологии ИАИ и требующих особого внимания клиницистов.

В о - п е р в ы х , образцы клинического материала для микробиологического исследования следует брать непосредственно из мест локализации инфекции. В частности, когда речь идет об ИАИ, в качестве образцов для исследования должен использоваться материал, взятый из брюшной полости.

В о - в т о р ы х , крайне важно поддерживать тесное взаимодействие между клиницистами и микробиологами. Подобное двустороннее сотрудничество позволяет добиться несомненных преимуществ при лечении пациентов с ИАИ.

---

Контактный адрес:  
Javier Garau  
Факс: +34 93 736 50 59  
Эл. почта: jagarau@terra.es

### Первичный перитонит

Первичный перитонит является одной из наиболее интересных ИАИ. Нередко он представляет собой серьезную проблему для врачей-клиницистов.

Этиология первичного перитонита крайне разнообразна. Он является классическим примером интраабдоминальной моноинфекции в отличие от вторичных перитонитов, которые, как правило, вызываются ассоциациями микроорганизмов.

К состояниям, при которых может развиваться первичный перитонит, относятся:

- спонтанный бактериальный перитонит (СБП) у пациентов с циррозом печени, нефротическим синдромом;
- туберкулезный перитонит;
- перитонит, источником которого являются инфекции женских половых органов;
- пациенты, находящиеся на постоянном перитонеальном диализе;
- пациенты с гидроцефалией, у которых установлены вентрикулоперитонеальные шунты.

Для клиницистов важно уметь четко дифференцировать так называемый СБП, который в настоящее время часто наблюдается у пациентов с тяжелыми формами цирроза печени и асцитом. У таких больных может развиваться бактериемия, которая

---

\* Прочитана на V Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» 4–6 июня 2002 г., Москва.  
Has been given on V IASMAC International conference «Antimicrobial therapy» 4–6 June 2002, Moscow.

при нормальной функции иммунной системы, вероятнее всего, будет кратковременной.

В то же время иммунокомпromетированные пациенты с циррозом печени, у которых образуется и накапливается в брюшной полости асцитическая жидкость, в наибольшей степени подвержены риску развития такого осложнения, как СБП.

СБП может также иногда наблюдаться у пациентов с нефротическим синдромом, особенно у детей раннего возраста, у которых на определенном этапе течения болезни развивается асцит. Возникающая при этом бактериемия, вызываемая таким наиболее распространенным внебольничным возбудителем, как *Streptococcus pneumoniae*, может способствовать проникновению микроорганизма в брюшную полость с последующим развитием у пациентов СБП.

Другим источником первичного перитонита, представляющим большой интерес, является реактивация *Mycobacterium tuberculosis* в предсуществующих скрытых очагах туберкулеза, которыми в большинстве случаев являются лимфатические узлы. Активация возбудителя туберкулеза дает начало развитию подострого или хронического процесса, приводящего к постепенному возникновению распространенного туберкулеза органов брюшной полости.

В некоторых случаях инфицирование брюшной полости может быть связано с инфекцией, распространяющейся восходящим путем из женских половых органов. При этом могут развиваться гонококковый перитонит и перитонит, вызванный таким относительно необычным для этой патологии возбудителем, как *Chlamydia trachomatis*.

В настоящее время во всем мире большое количество пациентов находится на постоянном перитонеальном диализе. Эти лица также имеют высокую вероятность развития первичного перитонита, являющегося в данном случае ятрогенной инфекцией.

Возникновению первичного перитонита подвержены и пациенты с вентрикулоперитонеальными шунтами, установленными в связи с гидроцефалией.

СБП при циррозе печени в подавляющем большинстве случаев вызывается грамотрицательными бактериями, в основном *Escherichia coli*, а также некоторыми грамположительными кокками, представленными преимущественно внебольничными возбудителями, такими, как пневмококки.

Так, J. Fernandez и соавт. провели исследование, в которое были включены 138 пациентов с циррозом печени и СБП. У 102 пациентов первичный перитонит развился во внебольничных условиях, у 36 инфекция носила нозокомиальный характер. Положительные результаты микробиологического

исследования получены в 43 и 11 случаях соответственно.

Согласно данным исследования, как внебольничный, так и нозокомиальный СБП в подавляющем большинстве случаев вызывается грамотрицательными бактериями (83,7 и 63,6% соответственно). Гораздо реже возбудителем как внебольничного, так и нозокомиального СБП являлись грамположительные кокки, главным образом стрептококки, в частности *S. pneumoniae* [1].

Наиболее значимым среди грамотрицательных бактерий возбудителем СБП, несомненно, является *E. coli* (79%). В то же время возбудителями СБП могут быть и другие грамотрицательные микроорганизмы, такие, как *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella* spp.

Из грамположительных кокков наиболее распространенными возбудителями СБП являются стрептококки. Этиологическое значение имеют не только *Streptococcus viridans* (45,5%), но и другие представители *Streptococcus* spp., например, *S. pneumoniae*, стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*), а также, хотя и в гораздо более редких случаях, энтерококки.

Наконец, в очень тяжелых случаях, встречающихся достаточно редко, СБП может вызываться *Staphylococcus aureus*.

Необходимо отметить, что частота развития СБП у пациентов с тяжелыми формами цирроза печени значительно увеличивается с возрастом. J. Fernandez и соавт. установили, что у таких пациентов возможно проведение длительной профилактики пероральными антимикробными препаратами, позволяющими предотвратить развитие первичного или спонтанного перитонита. В действительности в последнее десятилетие многие гастроэнтерологи использовали антибиотик из группы фторхинолонов норфлоксацин в качестве препарата для химиопрофилактики СБП у пациентов с циррозом печени. Однако за этот период у штаммов *E. coli* резистентность к фторхинолонам значительно возросла.

В упомянутом исследовании авторы сравнили чувствительность возбудителей СБП, выделенных от пациентов с циррозом печени. Больных разделили на 2 группы.

Первая группа была контрольной: пациенты не получали антибиотики с целью профилактики.

Во второй группе пациентам в качестве профилактического препарата назначали норфлоксацин. Согласно результатам исследования, у пациентов, получавших норфлоксацин, частота резистентности к фторхинолонам у *E. coli* составила 57%, в то время как в контрольной группе этот показатель оказался равным 21% ( $p < 0,04$ ).

Это позволило исследователям сделать вывод о том, что в связи с высокой распространенностью резистентности к фторхинолонам у *E. coli* препараты этой группы не могут быть использованы (по крайней мере в Испании) с целью профилактики СБП у пациентов с циррозом печени [1].

У пациентов, находящихся на постоянном перитонеальном диализе, основными возбудителями первичного перитонита по понятным причинам являются преимущественно микроорганизмы, колонизирующие кожный покров. Представители микрофлоры кожи (*Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки) часто колонизируют выходные диализные дренажи. В более редких случаях возбудителем является *S. aureus*. При этом случаи перитонита, вызванные этим патогеном, протекают очень тяжело и сопровождаются высокой летальностью.

Другие микроорганизмы также могут проникать в брюшную полость посредством диализных трубок. В связи с этим описаны случаи первичного перитонита, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., различными энтеробактериями, а также, хотя и в очень редких случаях, *Candida* spp.

Пациенты с венстрикулоперитонеальным шунтом могут подвергаться инфицированию непосредственно во время установки катетера. В таких случаях, как и у пациентов, находящихся на постоянном перитонеальном диализе, спектр возбудителей будет представлен микроорганизмами, которые в обычных условиях колонизируют или контаминируют кожу, главным образом коагулазонегативными стафилококками, чаще *S. epidermidis*.

В более редких случаях у данной категории пациентов могут развиваться эпизоды бактериемии, вызванные типичными возбудителями менингита, такими, как *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*. В данной ситуации интересным представляется тот факт, что эти микроорганизмы могут колонизировать брюшную полость и/или субарахноидальное пространство, вызывая в последнем случае развитие тяжелого и нередко заканчивающегося летальным исходом менингита.

И, наконец, в редких случаях перитонеальный конец шунта может смещаться и перфорировать полый орган брюшной полости, например толстую кишку. В таких случаях развивается вторичный перитонит, представляющий собой полимикробную инфекцию.

Как уже указывалось, одним из источников развития первичного перитонита, в частности у сексуально активных женщин молодого возраста, могут быть воспалительные заболевания органов малого таза. В классических случаях первичный перитонит у этой

категории пациентов представляет моноинфекцию, одним из возбудителей которой является *N. gonorrhoeae*, которая в настоящее время уже редко встречается в большинстве развитых западных стран.

Все более распространенным возбудителем инфекций органов малого таза у молодых женщин становится *Chlamydia trachomatis*. В наше время у большинства женщин воспалительные заболевания органов малого таза представляют собой микст-инфекцию и вызываются ассоциациями различных аэробов и анаэробов. Наиболее этиологически значимыми возбудителями являются аэробы – *E. coli* и различные стрептококки, в меньшей степени – *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Наиболее часто встречающиеся в ассоциации с ними анаэробы представлены *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptococcus* spp.

В гораздо более редких случаях инфекция органов малого таза обусловлена *Actinomyces israelii*. Этот редкий в обычных ситуациях микроорганизм является относительно распространенным возбудителем инфекций у женщин, использующих внутриматочные контрацептивы.

Наконец, *Mycobacterium tuberculosis* как причина инфекций органов малого таза у женщин в настоящее время встречается в странах с высокой распространенностью туберкулеза.

Один из типичных примеров бактериальных ИАИ – инфекции желчевыводящих путей, в частности, острый холецистит и холангит. Хорошо известно, что наиболее распространенными возбудителями острого холецистита являются различные энтеробактерии, первое место среди которых также занимает *E. coli*.

Тем не менее следует принимать во внимание, что возбудителями инфекции желчевыводящих путей могут быть *Enterococcus* spp. Особенно часто они вызывают развитие ИАИ в следующих ситуациях: после перенесенной операции на желчевыводящих путях, у пациентов, которым проводится дренирование желчевыводящих путей, а также у получавших цефалоспорины с целью профилактики или в качестве лечения в острый период болезни. Во всех этих случаях следует предполагать в качестве возбудителя инфекции различные энтерококки.

У пациентов с инфекциями желчевыводящих путей также могут обнаруживаться анаэробы – *Clostridium perfringens* и *Bacteroides fragilis*. Они выделяются практически у всех пациентов, имеющих патологическое расширение желчевыводящих путей, а также у больных с эндопротезами, обеспечивающими проходимость общего желчного протока.

В то же время у большинства пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих

путей, которым проводилось эндоскопическое исследование, наиболее вероятным возбудителем инфекции желчевыводящих путей будет *P. aeruginosa*.

### **Вторичный перитонит**

Вторичным называют перитонит, развивающийся в классических случаях в результате перфорации аппендикса или толстой кишки. Менее распространенные причины – дивертикулит или злокачественная опухоль какого-либо органа брюшной полости.

Причиной вторичного перитонита может быть проникающее ранение живота с перфорацией полого органа, приводящее к контаминации брюшной полости. Развивающийся в перечисленных ситуациях перитонит будет являться классическим примером микст-инфекции, вызванной ассоциацией аэробов и анаэробов.

Наиболее важную роль в патогенезе вторичного бактериального перитонита играют грамотрицательные аэробные палочки. Чаще всего из брюшной полости выделяются *E. coli* (56,8–68,4%), *Klebsiella* spp. (15,4–17%), *P. aeruginosa* (14,8–19,1%), *Enterobacter* spp. (6,1–13,5%) [2, 3], в более редких случаях – *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* и *Morganella morganii*.

Из грамположительных аэробов наиболее часто выделяются стрептококки (25,9–35,8%) и энтерококки (10,5–23,5%). Вероятность их обнаружения зависит от локализации инфекции [2, 3].

Так, *Enterococcus* spp. крайне редко являются возбудителями перитонита при остром аппендиците. В то же время они очень часто выделяются у пациентов с перфорацией толстой кишки. Тем не менее необходимо отметить, что этиологическая значимость энтерококков в развитии вторичного перитонита остается спорной.

Третий компонент, практически всегда обнаруживаемый у пациентов с вторичным перитонитом, – анаэробы. Наиболее распространенным в данном случае возбудителем является *Bacteroides fragilis* (22,8–44,5%), в меньшей степени – другие бактерии [2, 3].

Таким образом, при антибактериальной терапии вторичного перитонита необходимо назначать препараты, активные в отношении 2 основных групп возбудителей – энтеробактерий (в первую очередь *E. coli*) и грамотрицательных анаэробов (прежде всего *B. fragilis*).

При лечении вторичного перитонита необходимо учитывать, что намного более тяжелым с точки зрения терапии является лечение так называемого послеоперационного перитонита. В данном случае речь идет о больных, поступающих в стационар по поводу

острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и не имеющих явлений перитонита, но который развивается у них практически сразу после или во время оперативного вмешательства.

Особенность этих пациентов состоит в том, что они предварительно уже получали антимикробные препараты или с целью профилактики, или в качестве стартовой терапии основного заболевания как, например, при остром холецистите.

Очевидно, что после развития послеоперационного перитонита у этих пациентов будут выделяться микроорганизмы, большинство из которых обладает устойчивостью к назначенным ранее антибиотикам. При этом часто чувствительные микроорганизмы, главным образом *E. coli* и бактероиды, элиминируются из организма и замещаются госпитальными штаммами возбудителей.

По данным исследований, основными возбудителями послеоперационного перитонита в настоящее время остаются *E. coli* и *Proteus* spp. [4]. Однако в последние годы все чаще у таких пациентов обнаруживаются *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., а также *Acinetobacter* spp., являющиеся типичными нозокомиальными патогенами [4].

Хорошо известно, что возбудители нозокомиальных инфекций обладают гораздо более высокой резистентностью к антимикробным препаратам, чем внебольничные. В случае выделения грамположительных микроорганизмов от пациентов с послеоперационным перитонитом, находящихся в стационаре с высокой распространенностью метициллинорезистентных стафилококков, наиболее вероятным возбудителем у них будет метициллинорезистентный *S. aureus* [4].

Другими широко распространенными грамположительными возбудителями являются *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

Послеоперационный перитонит, как правило, протекает в более тяжелой форме и гораздо труднее поддается лечению. В связи с этим одно из важнейших условий ведения таких пациентов – точный микробиологический диагноз, так как именно им определяется выбор соответствующей антибактериальной терапии.

Послеоперационный перитонит всегда ассоциируется с высокой летальностью. В то же время исследования Р. Montravers и соавт. продемонстрировали, что у пациентов, получавших неадекватную антибактериальную терапию, частота летальных исходов была в 3 раза выше, чем у больных, проходивших адекватную антибактериальную терапию, и составила 31 и 12% соответственно (табл. 1) [4].

Таблица 1. Результаты лечения перитонита, развившегося после операции на органах брюшной полости [4]

Результат лечения	Антибактериальная терапия		P
	адекватная, n=52	неадекватная, n=48	
Неудовлетворительный	13/52 (25%)	28/48 (58%)	<0,05
Летальный исход	6/52 (12%)	15/48 (31%)	<0,01

### Третичный перитонит

Третичный перитонит – следующий шаг с точки зрения прогрессирования данного заболевания. К этой группе относятся пациенты, у которых формируется нарушение целостности стенки кишечника или другого полого органа, обычно после оперативных манипуляций.

Механизм развития воспалительного процесса недостаточно ясен, однако предполагается, что третичный перитонит представляет собой персистирующую инфекцию брюшины, ассоциированную с нозокомиальными патогенами. В некоторых случаях у таких пациентов не удается выделить какого-либо возбудителя. Однако в остальных случаях, как правило, обнаруживаются микроорганизмы, обладающие слабой способностью к инвазии, такие, как энтерококки, коагулазонегативные стафилококки и *Candida* spp.

Гораздо реже в качестве возбудителя выделяют *P. aeruginosa* и энтеробактерии. В связи с этим третичный перитонит – еще один из ярких примеров ситуации, когда микробиологический диагноз является решающим при назначении хирургом адекватной антибактериальной терапии.

### Антибактериальная терапия интраабдоминальных инфекций

Терапия ИАИ в подавляющем большинстве случаев складывается из хирургического лечения и антибактериальной терапии. Для рационального выбора антимикробных препаратов необходимо иметь представление о наиболее распространенных возбудителях ИАИ с учетом условий стационара, в котором находится пациент.

Не менее важно располагать локальными дан-

ными об антибиотикорезистентности основных возбудителей. Как уже указывалось, наиболее часто встречающимся возбудителем большинства ИАИ является *E. coli*. В связи с этим D.M. Livermore и соавт. провели сравнительное исследование чувствительности к антимикробным препаратам 248 штаммов *E. coli*, выделенных из брюшной полости пациентов в 5 различных странах.

Как видно из данных табл. 2, традиционные антибиотики, используемые для лечения ИАИ, в настоящее время сохраняют высокую активность против *E. coli* [5]. При этом высокая активность в отношении *E. coli* характерна для карбапенемов, ингибиторозащищенных пенициллинов и цефалоспоринов III–IV поколения (табл. 2).

При лечении послеоперационного или третичного перитонита особенно важно учитывать частоту резистентности к различным антимикробным препаратам наиболее распространенных возбудителей. В табл. 3 представлены данные о чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в 28 отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) России [6]. Как видно из данных табл. 3, в России антибиотиками, которые с учетом локальных данных об антибиотикорезистентности могут быть эффективно использованы при лечении ИАИ, являются карбапенемы, цефалоспорины III поколения, в частности цефтазидим, и ципрофлоксацин.

Вторым наиболее значимым грамотрицательным аэробным возбудителем ИАИ является *P. mirabilis*. Как видно из данных табл. 4, этот микроорганизм остается чувствительным к тем же антимикробным препаратам, что и *E. coli* [5].

Таблица 2. Сравнительная активность антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях, вызванных *E. coli* [5]

Антибиотик	Диапазон чувствительности	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Эртапенем	0,006–1	0,008	0,03
Имипенем	0,012–2	1	8
Пиперациллин/тазобактам	0,03–256	2	128
Цефепим	0,03–64	0,03	0,25
Цефтриаксон	0,03–128	0,06	0,25

Таблица 3. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в 28 отделениях реанимации и интенсивной терапии (Россия) [6]

Антибиотик	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон чувствительности	%, R
Амоксицилин/клавуланат	6	32	0,75–256	35,8
Пиперациллин	3	256	0,19–256	40,9
Пиперациллин/тазобактам	1,5	8	0,25–256	6,3
Цефотаксим	0,09	12	0,01–256	11,0
Цефтазидим	0,3	6	0,02–256	7,8
Имипенем	0,25	0,38	0,01–3	0
Гентамицин	1	64	0,25–256	20,9
Амикацин	2	3	0,5–256	2,2
Ципрофлоксацин	0,01	0,38	0,004–32	8,4

Из анаэробов, вызывающих развитие перитонита в ассоциации с *E. coli*, наиболее распространенным и этиологически важным является *B. fragilis*. В табл. 5 представлены основные антимикробные препараты, обладающие антианаэробной активностью.

Наиболее активными в отношении *B. fragilis* препаратами в настоящее время остаются метронидазол, ингибиторозащищенные пенициллины и карбапенемы [7]. Тем не менее и выбор антианаэробного препарата должен осуществляться с учетом антибиотикорезистентности.

Так, с 70-х годов традиционной терапией ИАИ была комбинация клиндамицина с аминогликозидами. Однако в настоящее время в некоторых странах, в частности в США, наблюдается очень высокая распространенность штаммов *B. fragilis*, резистентных к клиндамицину [7]. Более того, при применении

клиндамицина может развиваться такое тяжелое осложнение, как псевдомембранозный колит.

Эти обстоятельства, а также появление новых, более эффективных и безопасных антибиотиков обуславливают необоснованность и нецелесообразность использования комбинации клиндамицин + аминогликозиды при перитоните.

Другая группа анаэробов – *Clostridium* spp., которые также могут обнаруживаться как часть смешанной микрофлоры при перитоните. Они сохраняют высокую чувствительность к традиционным антианаэробным препаратам (табл. 6).

В качестве препаратов выбора для монотерапии пациентов с ИАИ могут быть использованы ингибиторозащищенные пенициллины, такие, как тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам, обладающие высокой активностью в отноше-

Таблица 4. Сравнительная активность антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях, вызванных *Proteus mirabilis* [5]

Антибиотик	Диапазон чувствительности	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Эртапенем	<0,008–1	0,015	0,06
Имипенем	0,25–>16	1	8
Пиперациллин/тазобактам	0,03–256	0,25	1
Цефепим	0,006–64	0,03	0,25
Цефтриаксон	0,03–128	0,03	0,06

Таблица 5. Сравнительная активность антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях, вызванных *B. fragilis* [7]

Антибиотик	Диапазон чувствительности	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Эртапенем	<0,06–8	0,125	1
Имипенем	<0,5–2	0,06	0,25
Пиперациллин/тазобактам	<0,06–16	0,125	1
Цефокситин	4–32	8	16
Цефтриаксон	0,5–>128	16	64
Клиндамицин	<0,06–>32	0,5	>32
Метронидазол	0,125–8	1	4

Таблица 6. Сравнительная активность антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях, вызванных *Clostridium perfringens* [7]

Антибиотик	Диапазон чувствительности	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Эртапенем	<0,015–0,125	<0,015	0,06
Имипенем	<0,015–0,125	0,06	0,125
Пиперациллин/тазобактам	<0,06–0,5	<0,06	0,125
Цефокситин	0,25–2	0,5	1
Цефтриаксон	<0,06–2	<0,06	2
Клиндамицин	<0,06–4	0,25	2
Метронидазол	0,125–8	1	4

нии как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, или карбапенемы (имипенем, меропенем).

Высокой эффективностью обладает также комбинация метронидазола с цефалоспоридами III поколения. Однако необходимо помнить, что чувствительность наиболее распространенных возбудителей ИАИ неодинакова в различных странах и даже отдельных стационарах. В связи с этим подход к терапии ИАИ может различаться.

#### Роль энтерококков в этиологии интраабдоминальных инфекций

В настоящее время известно 16 различных видов *Enterococcus* spp. Однако в подавляющем большинстве случаев выделяются и представляют наибольшую клиническую значимость *E. faecalis* и *E. faecium*. Энтерококки выделяются у 10–20% пациентов с внебольничными ИАИ.

Однако, как уже указывалось, роль энтерококков в качестве возбудителей ИАИ остается недостаточно ясной. В последние десятилетия для лечения этих пациентов широко использовались такие комбинации антибиотиков, как метронидазол + цефалоспорины III поколения и клиндамицин + аминогликозиды. Эти комбинации демонстрировали высокую эффективность лечения пациентов с перитонитом, в частности тех, у кого при

микробиологическом исследовании материала, взятого из брюшной полости, были выделены энтерококки.

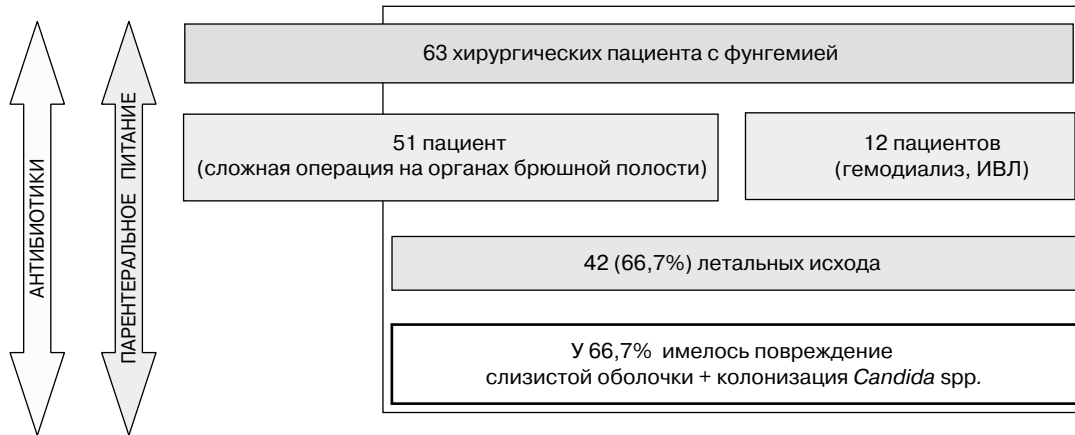
Однако хорошо известно, что ни цефалоспорины, ни клиндамицин, ни метронидазол не обладают активностью в отношении *Enterococcus* spp. Это, в свою очередь, позволяет предполагать, что энтерококки не играют значительной роли в развитии по крайней мере вторичного перитонита.

Тем не менее в последнее время появляется все больше сообщений о том, что этот микроорганизм становится все более значимым госпитальным патогеном, участвующим в развитии послеоперационного перитонита. Более того, указывается, что выделение энтерококков, особенно гемокультуры, у пациентов с осложненными ИАИ является независимым предиктором более тяжелого течения болезни и неблагоприятного ее исхода.

Одним из таких последних примеров может служить проспективное исследование A. Sitges-Serra и соавт., в которое были включены 200 пациентов с первым эпизодом ИАИ и положительными результатами культурального исследования. В ходе исследования частота выделения *Enterococcus* spp. оценивалась для каждого очага локализации инфекции. Послеоперационные инфекционные осложнения, вызванные энтерококками, были связаны как с

Таблица 7. Эффективность внутривенного введения флуконазола для профилактики послеоперационного интраабдоминального кандидоза у хирургических пациентов группы высокого риска, % [12]

Диагноз, показатель	Флуконазол (+), n = 23	Флуконазол (-), n = 20
Хирургическое заболевание:		
злокачественное новообразование	39	35
перфорация кишечника	61	50
Предшествующая колонизация <i>Candida</i> spp.	44	35
Кандидозный перитонит	4	35
Кандидозный сепсис	4	35
Общая летальность	30	50
Летальность, связанная с кандидозом	0	20



Послеоперационная кандидемия: факторы риска и исходы [11]

адекватной (пиперациллин/тазобактам), так и с неадекватной эмпирической антибактериальной терапией (цефотаксим+метронидазол).

По данным исследования, *Enterococcus* spp. были выделены у 42 (21%) пациентов. Частота обнаружения этого возбудителя составила 11% при внебольничном перитоните, 50% – при послеоперационном перитоните и 23% – при интраабдоминальных абсцессах у пациентов как с внебольничным, так и с послеоперационным перитонитом. Необходимо отметить, что энтерококки не были выделены ни у одного из 49 пациентов с перфоративным аппендицитом [8].

В этом же исследовании авторы провели множественный регрессионный анализ и выявили некоторые независимые факторы риска развития послеоперационных осложнений, связанных с энтерококками. К ним относятся: тип ИАИ – послеоперационный перитонит ( $p=0,006$ ), тяжелое течение болезни – оценка по шкале APACHE >12 баллов ( $p=0,04$ ), возраст старше 50 лет, неактивная в отношении энтерококков эмпирическая антибактериальная терапия ( $p=0,05$ ) [8].

В связи с новыми фактами возникает вопрос о том, в каких случаях при лечении ИАИ следует назначать препараты, обладающие активностью в отношении энтерококков?

В первую очередь необходимо подчеркнуть, что эмпирически назначать антибиотики, активные против *Enterococcus* spp., не следует у пациентов с вторичным перитонитом, в частности при перфорации толстой кишки и перфоративном аппендиците. Считается, что эти препараты должны быть включены в стартовый режим антибактериальной терапии только у пациентов с послеоперационным перитонитом, а также у больных, имеющих несколько факторов риска развития послеоперационной инфекции, вызванной энтерококками.

В данных ситуациях следует использовать антимикробные препараты, активные в отношении этого микроорганизма: ампициллин (амоксициллин) либо пиперациллин, либо их комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз.

Однако в некоторых странах, например в США, наблюдается тенденция к более частому обнаружению у пациентов с послеоперационным перитонитом *E. faecium*, который в сравнении с *E. faecalis* обладает более высокой устойчивостью к пенициллинам. У таких пациентов, отобранных по строгим показаниям, в качестве препарата выбора может использоваться ванкомицин.

#### Антимикотики в лечении интраабдоминальных инфекций

Одно из наиболее важных обстоятельств, связанных с лечением ИАИ, – возможность развития грибковых инфекций. В последнее время все чаще этиологически значимым патогеном, являющимся составной частью микробной ассоциации преимущественно у пациентов с послеоперационным и третичным перитонитом, становится *Candida* spp. Развитие интраабдоминального кандидоза у этой группы пациентов значительно увеличивает частоту неудовлетворительных результатов лечения и риск развития неблагоприятного исхода болезни.

Как правило, у пациентов с кандидозным перитонитом имеется один или более других локусов, колонизированных *Candida* spp. При этом в ряде случаев, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями, развивается кандидемия с последующим формированием диссеминированного кандидоза [9].

T. Calandra и соавт. провели исследование 49 хирургических пациентов, у которых из брюшной полости были выделены грибы рода *Candida*. Из них у 57% была спонтанная перфорация полого органа, у



41% – операция на органах брюшной полости, сопровождавшаяся вскрытием просвета полого органа.

Послеоперационный интраабдоминальный кандидоз был зарегистрирован у 19 (39%) пациентов, при этом у 7 развился абсцесс в брюшной полости, у 12 – кандидозный перитонит. При проведении только оперативного вмешательства без назначения адекватной противогрибковой терапии неудовлетворительные результаты получены в 16 (84%) из 19 случаев, из них 7 с летальным исходом, а в 9 остальных эффект достигнут только после комбинированного лечения, включавшего оперативное вмешательство и противогрибковую терапию [10].

Абсолютное показание к терапии системными антимикотиками пациентам с ИАИ – развитие в послеоперационный период кандидемии, подтвержденное при посеве крови. Так, J.S. Solomkin и соавт. исследовали 63 хирургических пациента, имевших хотя бы один эпизод фунгемии, из них у 51 (81%) она развилась в послеоперационный период как позднее осложнение ИАИ. Факторами риска развития фунгемии явились массивная антибактериальная терапия основного заболевания и парентеральное питание. При микробиологическом исследовании в 70% случаев выделена *Candida spp.*

У пациентов, не получавших противогрибковой терапии, летальность составила 83% (30 из 36 пациентов), а выживаемость – менее 1 дня.

В то же время у пациентов, лечившихся амфотерицином В, летальность составила всего 33,3% (5 из 15 пациентов).

При аутопсии у пациентов обеих групп наиболее часто встречающимися источниками фунгемии оказались интраабдоминальные абсцессы.

В целом из 63 пациентов умерли 42, летальность составила 66,7% (см. рисунок). У всех этих пациентов имелись повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и колонизация *Candida spp.* [11].

В связи с этим противогрибковая терапия с использованием системных антимикотиков (флуконазол или амфотерицин В) должна быть неотъемлемой частью комплексной терапии ИАИ, особенно послеоперационного перитонита, при котором был хотя бы один эпизод фунгемии. Более того, противогрибковая терапия показана пациентам с клиническими признаками послеоперационного перитонита, у которых при посеве перитонеальной жидкости, другого материала из различных участков брюшной полости или крови выделяется *Candida spp.*

В то же время следует отметить целесообразность проведения у хирургических пациентов с ИАИ из группы высокого риска превентивной те-

рапии системными антимикотиками, в частности флуконазолом, с целью предотвращения развития интраабдоминального кандидоза.

Так, P. Eggimann и соавт. провели проспективное двойное слепое клиническое исследование 49 хирургических пациентов с рецидивирующей перфорацией органов брюшной полости и несостоятельностью анастомозов. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала внутривенно флуконазол по 400 мг/сут до полного исчезновения симптомов основного хирургического заболевания, а другая – плацебо. Всем пациентам 3 раза в неделю проводилось микробиологическое исследование с целью обнаружения *Candida spp.* Основные результаты исследования представлены в табл. 7.

Из числа больных, у которых не установлена колонизация *Candida spp.* до поступления в стационар, этот патоген был выделен в ходе исследования у 15% в группе, получавшей флуконазол, а в контрольной группе – у 62%. Как видно из данных табл. 7, кандидозный перитонит развился у 1 (4%) из 23 пациентов и у 7 (35%) из 20 пациентов, получавших флуконазол и плацебо соответственно.

В целом кандидоз зарегистрирован у 2 из 23 пациентов, получавших флуконазол, и у 7 из 20 – получавших плацебо ( $p=0,06$ ). Все штаммы *C. albicans*, выделенные от пациентов, были чувствительны к флуконазолу [12]. Препарат обладал хорошей переносимостью. Частота нежелательных лекарственных реакций оказалась сходной в обеих группах.

Данное исследование подтверждает эффективность внутривенного применения флуконазола для предотвращения как инвазивного кандидоза, так и колонизации *Candida spp.* у хирургических пациентов с ИАИ.

## Заключение

Следует еще раз подчеркнуть, что антибактериальная терапия пациентов с ИАИ наряду с оперативным вмешательством является неотъемлемой частью лечения. Рациональный выбор антимикробных препаратов у таких пациентов нередко позволяет спасти им жизнь.

Так, В.А. Barnes и соавт. провели исследование, в котором проанализировали динамику эффективности лечения ИАИ на фоне крупных достижений медицины [13]. Открытие антибиотиков и использование их в лечении ИАИ – решающие факторы существенного снижения летальности при перфоративном аппендиците и аппендикулярном абсцессе, сравнимые с таковым при внедрении в практику техники переливания крови.

## Литература

1. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-8.
2. Solomkin J.S. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med* 2001; 29:97-9.
3. Mosdell D.M., Morris D.M., Voltura A., Pitcher D.E., et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214:550-2.
4. Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23:486-94.
5. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-7.
6. Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian Country-Wide Surveillance of Antimicrobial Resistance of Nosocomial Gram-Negative Bacteria from 28 Intensive Care Units. Proceedings of the 41th ICAAC, Chicago, USA, 2001. p. 113.
7. Goldstein E.J., Citron D.M., Vreni Merriam C., et al. Comparative *in vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2389-94.
8. Sitges-Serra A., Lopez M.J., Girvent M., et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89:361-7.
9. Solomkin J.S., Flohr A.B., Quie P.G., Simmons R.L. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980; 88:524-30.
10. Calandra T., Bille J., Schneider R., et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989; 8677:1437-40.
11. Solomkin J.S., Flohr A.B., Simmons R.L. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982; 117:1272-5.
12. Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066-72.
13. Barnes B.A., Behringer G.E., Wheelock F.C., Wilkins E.W. Do antibiotics help? Mortality from perforated or abscessed appendicitis. *Ann Surg* 1961; 154:585-98.