

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого



Институт последипломного образования

Кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. А.М.Дыхно с курсом
эндоскопии и эндохирургии ПО

Реферат

По специальности «Колопроктология»

Тема: «Инфекция в абдоминальной хирургии»

Выполнил: клинический ординатор 1-го года Будаев Г.С.
Руководитель: к.м.н. доц. Поздняков А.А.

2020 год

Лечение абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений остаётся одной из наиболее сложных проблем хирургии. Не отрицая ведущую роль своевременной диагностики и эффективного хирургического вмешательства, следует признать, что любое деструктивное поражение органов брюшной полости является по своей сути абдоминальным инфекционным заболеванием, часто приводящим к развитию инкурабельного сепсиса. В этом аспекте роль полноценной антибактериальной терапии трудно переоценить - не заменяя, а лишь дополняя хирургическое лечение, адекватная антибиотикотерапия способна предотвратить генерализацию инфекции, развитие различных послеоперационных осложнений и фатальной полиорганной недостаточности.

Классификация абдоминальной хирургической инфекции, особенности клинического течения и лечебных подходов

В хирургии термин «абдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекционных процессов, как правило, развивающихся под воздействием микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ и проникающих в другие, обычно

стерильные области брюшной полости (исключение - так называемый первичный перитонит).

С клинических позиций в отношении как хирургической тактики, так и планирования антимикробной терапии целесообразно подразделение гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости на две категории: неосложнённые инфекции и осложнённые инфекции.

При *неосложнённых инфекциях* отсутствуют признаки распространённого перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. В эту группу включают травматические перфорации кишечника, перфорации язв желудка и ДПК в первые часы от момента прободения; острый холецистит без перитонита; острый аппендицит без деструкции червеобразного отростка и перитонита, абсцедирования или распространения инфекционного процесса на другие органы. В таких случаях длительная антимикробная терапия не требуется, назначение антибиотиков носит, в основном, профилактический характер.

Особенностью *осложнённых инфекций* брюшной полости является распространение инфекции за пределы зоны возникновения - развитие перитонита или абсцедирования. Осложнением абдоминальной хирургической инфекции следует считать возникновение системной воспалительной реакции, что, по современным представлениям, служит клинко-патофизиологической основой сепсиса. *Сепсис* - это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде системного воспаления на инфекцию различной природы. Диагностические критерии системной воспалительной реакции включают наличие не менее трёх из четырёх признаков:

- внутренняя температура тела ≥ 38 °C или ≤ 36 °C;
- ЧСС ≥ 90 в минуту (за исключением пациентов, страдающих заболеваниями, сопровождаемыми тахикардией);
- частота дыхательных движений > 20 в минуту или $pCO_2 \leq 32$ мм рт.ст.;
- количество лейкоцитов в крови $> 12 \times 10^9$ /л или < 4 или $\geq 10\%$ незрелых форм.

Критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) отличаются низкой специфичностью, однако их чувствительность достигает 100%. (В литературе последних лет приведены расширенные диагностические критерии сепсиса [5].) Поэтому главный практический смысл диагностики ССВР состоит в выделении группы больных, вызывающих тревогу у клинициста, что требует переосмысления лечебной тактики и должного диагностического поиска, необходимого для своевременной и адекватной терапии. Диагноз сепсиса основывают на выявлении инфекционной причины развития ССВР.

Сепсис - динамический патологический процесс, начальные проявления которого могут быстро перейти в стадию полиорганной дисфункции/недостаточности или септического (инфекционно-токсического) шока. *Тяжёлый сепсис* характеризуется признаками дисфункции одной или более систем органов при наличии инфекционного очага и проявлений системной воспалительной реакции. *Септический шок* (он же инфекционно-токсический) имеет чёткую клиническую симптоматику - возникновение артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), несмотря на адекватное восполнение объёма циркулирующей крови, и требует для своей коррекции применения вазопрессоров.

Согласно современным представлениям абдоминальный сепсис является системной воспалительной реакцией организма на развитие деструктивного (воспалительного) и инфекционного процесса в органах с локализацией в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве. Возможным следствием такой универсальной реакции, как на внутрибрюшное инфицирование, так и на «стерильный» некроз (например, панкреонекроз), является формирование полиорганной недостаточности. Особенности абдоминального сепсиса, определяющие диагностическую и лечебную тактику, могут быть сформулированы следующим образом.

- Абдоминальный сепсис чаще всего возникает при многофокусных, крупномасштабных и/или распространённых источниках деструкции и инфицирования в брюшной полости и забрюшинном пространстве, топография которых сложна для выполнения «идеального» хирургического вмешательства. Поэтому источник (очаг) инфекции при абдоминальном сепсисе не всегда может быть ликвидирован в один этап.

- Существуют длительные синхронные (брюшная полость, ЖКТ, забрюшинное пространство) и метасинхронные («растянутые во времени») очаги инфекции - гнойная рана, пневмонический очаг, а также пролежни, катетеры, дренажи, тампоны, которые становятся источниками эндогенного и экзогенного инфицирования при абдоминальном сепсисе.

- Множественные источники инфицирования при всех формах абдоминального сепсиса обладают мощным интоксикационным потенциалом, включающим активацию медиаторов воспаления (цитокиногенез), образование ва-зоактивных субстанций, эндотоксинов бактериальной природы и продуктов дисметаболизма организма.

- Очаги деструкции и инфекции при абдоминальном сепсисе могут характеризоваться как манифестирующим клиническим течением, так и оккультной формой проявления.

- Существуют трудности дифференциального диагноза между абактериальным воспалительным процессом в тканях/органах и инфицированным поражением.

- Быстро развиваются потенциально фатальные проявления сепсиса, септического шока и некорректируемой полиорганной недостаточности.

- Обязательным компонентом лечебной программы абдоминального сепсиса является адекватная антибактериальная терапия.

- Компетентная антимикробная и интенсивная терапия сепсиса, а также анестезиологическое пособие - не менее важные компоненты лечебной программы, чем хирургическое вмешательство, и в стратегическом плане обеспечивают больному «дожитие» до момента, когда хирургическая и лекарственная санация очага окажет переломное действие в динамике интраабдоминальной инфекции.

Эпидемиология абдоминального сепсиса

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространённости сепсиса в отдельных регионах мира. Сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин смертности населения. В самом крупном за последние годы

эпидемиологическом исследовании EPIC II [12], включившем более 14 000 пациентов из 76 стран по всему миру, распространённость инфекций среди пациентов ОРИТ составила 50,9% (в России - 58%), а доля заболеваний брюшной полости в нозологической структуре инфекций - 19,3%.

По данным российского исследования распространённости инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в котором участвовали 62 отделения из 29 городов, распространённость инфекций составила 34,1%, причем 53,4% из них развились вне стационара, а 46,8% - в госпитальных условиях [4]. У 62% больных с внебольничными инфекциями течение заболевания осложнилось нозокомиальной суперинфекцией. Доля гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и за-брюшинного пространства в нозологической структуре инфекций у больных ОРИТ составила 19,4%, таким образом, абдоминальные инфекции оказались на втором месте после инфекций дыхательных путей (44,9%).

Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноза при абдоминальном сепсисе

Объективная оценка тяжести состояния больных с внутри-брюшной инфекцией необходима для анализа перспективных направлений, определения объёма и интенсивности терапии, а также для оценки прогноза.

Шкала SOFA - Sepsis (sequential) organ failure assessment [11] - позволяет определить в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. Эта шкала обладает высокой информативностью при минимуме составляющих параметров, что делает возможным её использование в большинстве отечественных лечебных учреждений.

В связи с тем что популяция пациентов с абдоминальным сепсисом гетерогенна не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, но также по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения патологического процесса, необходима оценка общей тяжести состояния по шкалам APACHE II [9] или SAPS II [10].

Для прогнозирования исхода и оптимизации лечебной тактики при гнойном перитоните и панкреонекрозе применяют специальные шкалы, например Мангеймский индекс перитонита, индекс брюшной полости и прогностический индекс релапаро-томий, которые будут подробно рассмотрены в соответствующих главах настоящего Руководства.

Биохимические маркёры тяжести синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса

Общеизвестные клинические и лабораторные признаки ССВР (лихорадка, одышка, тахикардия и лейкоцитоз), характерные для тяжёлых инфекций и сепсиса, часто встречаются также и при системном воспалении неинфекционного генеза. Их нередко наблюдают у больных со стерильными формами панкреонекроза, тяжёлыми травмами, ожогами, лекарственной реакцией, после обширных хирургических вмешательств и даже при тяжёлой сердечной недостаточности. Классические лабораторные маркёры воспалительного процесса, такие как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация С-реактивного белка, обладают низкой специфичностью и недостаточно надёжны для ранней и точной диагностики сепсиса. Современные микробиологические исследования жидкостей и тканей, которые в норме стерильны, отличаются высокой специфичностью, но их общая чувствительность не превышает 25-45%. Между тем раннее выявление источника инфекции и сепсиса способствует своевременному проведению хирургического вмешательства и интенсивной терапии (включая антимикробную химиотерапию), что важно для предотвращения прогрессирования болезни, развития полиорганной дисфункции и смерти. Низкая специфичность критериев ССВР

послужила причиной разработки способов дифференциальной диагностики системного воспаления инфекционного и неинфекционного генеза.

Один из наиболее распространённых и чувствительных биомаркёров сепсиса - *прокальцитонин*. Главными индукторами его синтеза и либерации являются эндотоксин грамотрицательных бактерий, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6. Генерализованные формы туберкулёза и тяжёлые вирусные инфекции не сопровождаются повышением его уровня в системном кровотоке. Для определения содержания прокальцитонина можно использовать как полуколичественные экспресс-тесты, так и аппаратуру для прямого измерения в крови концентрации данного прогормона иммунолюминиметрическим методом. Прокальцитонин в наибольшей степени отвечает свойствам приемлемого для клинической практики биомаркёра: стабильность, воспроизводимость, быстрота получения результата и относительная доступность. При диагностическом уровне прокальцитонина выше 1,1 нг/мл в процессе дифференциальной диагностики чувствительность теста составляет 97%, а специфичность - 78%. Вместе с тем следует иметь в виду возможность повышения прокальцитонина при аутоиммунных заболеваниях и после тяжёлых операций. Анализ литературных данных и результаты собственных наблюдений позволяют считать прокальцитонин плазмы объективным маркёром сепсиса, с помощью которого возможны дифференциальная диагностика ССВР, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности антимикробной терапии. Использование прокальцитонина не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и наиболее оправдано в сложных клинических ситуациях, когда исчерпаны другие диагностические возможности.

Микробиологическая структура абдоминальной хирургической инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений

Многочисленные исследования подтверждают полимикробный характер абдоминальной инфекции с возможным участием широкого спектра аэробных и анаэробных грамотрицательных

и грамположительных бактерий. Основными возбудителями инфекционных заболеваний и осложнений у хирургических больных являются грамотрицательные бактерии, особое место среди которых занимают представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*), псевдомонады, ацинетобактерии, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. В общей структуре гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости грамположительные микроорганизмы составляют 1/3. При внутрибрюшных абсцессах различной локализации установлено преобладание анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциации с аэробами. Микробиологическая диагностика анаэробной инфекции трудоёмка и доступна немногим лечебным учреждениям. Об участии анаэробов в развитии внутрибрюшных инфекционных процессов может свидетельствовать ряд клинических признаков:

- зловонный запах экссудата, содержимого абсцесса или раневого отделяемого;
- газообразование, наиболее выраженное в присутствии *Clostridium spp.*;
- некроз тканей в воспалительных очагах;
- окрашивание экссудата в чёрный цвет;
- локализация очага инфекции или зоны оперативного вмешательства в местах обычной колонизации анаэробов (ротоглотка, толстая кишка, органы малого таза у женщин).

Выбор эмпирического режима антимикробной терапии в каждой конкретной ситуации должен быть обоснован с учётом условий возникновения инфекции. Внебольничные инфекции характеризуются более узким кругом потенциальных возбудителей, при этом их устойчивость к

антибиотикам менее выражена, а эффективность антибиотиков при лечении внебольничных инфекций более предсказуема. В микробиологической структуре абдоминальных инфекционных осложнений, развивающихся во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы возбудителей: энтерококки, энтеробактер, *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.* Эти микроорганизмы отличаются высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных. Микроэкология и резистентность бактерий в различных странах, регионах и даже в конкретных лечебных учреждениях могут иметь свою специфику, связанную, главным образом, со структурой и объёмом используемых антимикробных препаратов. Это обстоятельство подчёркивает значимость локального микробиологического мониторинга для адекватной политики лечения больных.

У ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно установить недавнее пребывание в медицинском учреждении или приём антибиотиков. К факторам риска участия в инфекционном процессе полирезистентных возбудителей, в частности энтеробактерий, продуцентов бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), относят:

- предшествующую антибактериальную терапию или профилактику антибиотиками широкого спектра;
- перевод пациента из другого стационара;
- госпитализацию в течение 2 дней и более в предшествующие 90 дней;
- пребывание в учреждениях длительного ухода;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- нахождение в ОРИТ более 4 сут.

Тактика антимикробной терапии таких пациентов сходна с тактикой лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями вне ОРИТ - препаратами выбора являются антибиотики, преодолевающие наиболее распространённые механизмы антибиотикорезистентности. Таким образом, в рекомендациях по эмпирической антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций целесообразно стратифицировать больных на четыре терапевтические группы:

- внебольничные инфекции;
- внебольничные инфекции у пациентов с факторами риска антибиотикорезистентности;
- нозокомиальные инфекции;
- нозокомиальные инфекции у больных с факторами риска инвазивного кандидоза.

Принципы антимикробной терапии абдоминальной хирургической инфекции

Антимикробная терапия является важнейшим компонентом комплексного лечения больных с абдоминальной хирургической инфекцией. Установлено, что ранняя адекватная эмпирическая антибактериальная терапия перитонита приводит к снижению летальности и частоты осложнений. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на исход у больных с абдоминальным сепсисом или септическим шоком.

До назначения антибиотиков необходимо по возможности получить материал из брюшной полости, оптимально - интра-операционно, и крови для микробиологического

исследования. Антибиотики при абдоминальной инфекции следует назначать неотложно после уточнения диагноза и до получения результатов микробиологического исследования (*эмпирическая терапия*). Установлено, что каждый час задержки антимикробной терапии увеличивает летальность больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком на 7,6%. На основании микробиологических данных режим антибактериальной терапии может быть скорректирован (*целенаправленная терапия*). Особенности антимикробной терапии абдоминальной инфекции могут быть сформулированы следующим образом.

- Антимикробная терапия, являясь обязательным компонентом комплексной терапии абдоминальной хирургической инфекции, лишь дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его.
- Антимикробная терапия направлена на подавление микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс в брюшной полости, а также на предотвращение реинфицирования в очаге инфекции и, таким образом, на профилактику рекуррентной внутрибрюшной инфекции.
- Антимикробная терапия является основным методом лечения экстраабдоминальных нозокомиальных инфекций (нозокомиальная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, ангиогенные инфекции, включая катетер-ассоциированные), при условии устранения причины их развития.
- Действие антибактериального препарата зависит от его адекватной пенетрации в инфицированные органы и ткани, что определяется фармакодинамическими характеристиками антибиотика.
- При проведении антибактериальной терапии хирургической инфекции необходимо учитывать тяжесть основной и сопутствующей патологии, а также потенциальные побочные и токсические эффекты антибактериальных препаратов.
- Решающую роль для результатов комплексного лечения играет эмпирическая терапия.

Выбор стартового режима терапии должен быть стандартизирован с учётом вероятных возбудителей инфекции и их возможной устойчивости к антибиотикам по данным локального микробиологического мониторинга. При тяжёлых абдоминальных инфекциях следует придерживаться принципа максимальной (деэскалационной) стартовой эмпирической терапии, перекрывающей весь спектр потенциальных возбудителей,

включая резистентные штаммы. Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии необходимо проводить через 48-72 ч, на основании комплексной оценки клинико-лабораторных данных, отражающих динамику системной воспалительной реакции и органной дисфункции. К этому же времени в распоряжение клинициста поступают ориентировочные результаты микробиологических исследований, которые также следует принимать во внимание. В случае благоприятного ответа на терапию может быть проведена деэскалация, т. е. переход на препарат с более узким спектром действия, сокращение числа препаратов в комбинации, укорочение курса антимикробной терапии. Если в указанные сроки не отмечен положительный эффект, то режим антимикробной терапии следует скорректировать с учетом возможных возбудителей «вне спектра», поставить вопрос о необходимости повторного оперативного вмешательства и приложить усилия для поиска экстраабдоминальных очагов инфекции.

В послеоперационном периоде при адекватной санации первичного очага и отсутствии клинических признаков инфекции нецелесообразно продолжение профилактического применения антибиотиков из-за риска осложнений и селекции антибиотико-резистентной микрофлоры. Наличие внутрибрюшных дренажей, при отсутствии ССВР и других признаков инфекции, не является основанием для продолжения антимикробной терапии.

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 преимуществ перед традиционными и не имеют официального разрешения.

Обеспечение адекватной антимикробной терапии

В наиболее обобщённой форме выбор эмпирического режима антимикробной терапии должен быть обоснован с учётом следующих факторов:

- условие возникновения инфекции: внебольничная или нозокомиальная;
- особые формы и локализации инфекции, характеризующиеся отличиями в этиологической структуре, например третичный перитонит, инфекции желчевыводящих путей;
- риск инфекции, вызванной редкими возбудителями - коагулазонегативными стафилококками, ванкомицин-резистентными энтерококками, грибами.

При внебольничной абдоминальной инфекции предполагается этиологическая роль традиционных возбудителей (кишечная палочка и другие энтеробактерии, анаэробы) с предсказуемым и невысоким уровнем антибиотикорезистентности. Следует учесть высокий уровень устойчивости кишечной палочки к ампициллину в России. В этих случаях надёжный эффект можно ожидать при применении цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолонов в сочетании с антианаэробными средствами. Также эффективны ингибиторзащищённые пенициллины - амоксиклав + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам.

При выборе адекватного режима эмпирической терапии осложнённой внебольничной абдоминальной инфекции, связанной с предшествующим оказанием медицинской помощи, препаратами выбора являются антибиотики с высокой активностью в отношении БЛРС-продуцирующих представителей семейства *Enterobacteriaceae*, но не обладающие антипсевдомонадной активностью, например карбапенем второй группы (эртапенем) или представитель нового класса глицилциклинов - тигеклицин. К последнему препарату высокочувствительны энтеробактерии-продуценты БЛРС (за исключением протеев), а также ацинетобактерии, анаэробы и грамположительная флора, в том числе метициллин-резистентные стафилококки и ванкомицин-резистентные энтерококки.

При интраабдоминальных инфекциях, возникших в стационаре, необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно многопрофильных скорпомощных стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии) полирезистентных нозокомиальных возбудителей:

- метициллин-резистентных стафилококков, устойчивых ко всем β -лактамам;
- энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*) - продуцентов БЛРС, устойчивых к незащищённым пенициллинам, цефалоспорином I-IV поколения, а зачастую и к аминогликозидам и фторхинолонам;
- *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, характеризующихся множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов (защищённым уреидопенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам, карбапенемам и даже полимиксину) и способных формировать устойчивость в процессе терапии.

В начале XXI в. в ряде стран выделены штаммы энтеробактерий, резистентные к карбапенемам, что может быть связано

в том числе с широким применением дженериков сомнительного качества.

Для лечения нозокомиальных интраабдоминальных инфекционных осложнений (послеоперационный перитонит и абсцессы) наиболее обосновано применение карбапенемов с

антисинегной-ной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем), цефало-спорина IV поколения (цефепим) в сочетании с метронидазолом и цефоперазона + сульбактама. К любому из этих препаратов может быть добавлен аминогликозид (амикацин, тобрамицин, нетилмицин). При подтверждённой или предполагаемой инфекции, вызванной резистентной грамположительной флорой, в состав комбинации может быть включён ванкомицин или линезолид. Назначая тигециклин больным нозокомиальными интраабдоминальными инфекциями, следует помнить, что этот препарат неактивен в отношении псевдомонад, поэтому его целесообразно комбинировать с антибиотиками, обладающими антисинегной активностью (защищённые уреидопенициллины, карбапенемы, аминогликозиды). Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии нозокомиального абдоминального сепсиса являются ориентировочными, для принятия окончательного решения необходимо учитывать данные локального микробиологического мониторинга (спектр возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений и их чувствительность к антимикробным препаратам).

Риск инвазивного кандидоза с целью начала эмпирической антимикотической терапии у больного без нейтропении в ОРИТ обычно оценивают при наличии лихорадки, устойчивой к адекватной антибиотикотерапии, длительностью >4-6 сут.

К факторам риска инвазивного кандидоза относят:

- тяжёлое состояние больного;
- длительное (≥ 5 дней) пребывание в ОРИТ;
- длительное (≥ 5 дней) использование центрального венозного катетера;
- распространённая (≥ 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida spp.*;
- ИВЛ;
- перфорация полого органа или хирургическое лечение другой патологии ЖКТ;
- инфицированный панкреонекроз;
- полное парентеральное питание;
- гемодиализ;
- повторные гемотрансфузии;
- СД;
- применение стероидов или иммунодепрессантов;
- выраженная нейтропения.

При выборе антимикотика для эмпирической терапии действует изложенный выше принцип стратификации больных по риску инфицирования полирезистентными возбудителями. При стабильном состоянии больного, отсутствии анамнестических указаний на применение азолов назначают флуконазол, а у нестабильных пациентов, ранее получавших азолы, при выделении *Candida ne-albicans* - эхинокандины. Длительность эмпирической противогрибковой терапии составляет не менее 5 дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

При выделении из брюшной полости и/или из крови этиологически значимых микроорганизмов появляется возможность проведения целенаправленной терапии, что существенно повышает вероятность достижения положительной динамики. Однако следует отметить, что даже в случае чувствительности возбудителей к антибактериальному препарату не во всех случаях удаётся достичь адекватного клинического эффекта. Это связано с неполным соответствием данных чувствительности *in vitro* и эрадикации возбудителя *in vivo*, не всегда

клинически обоснованными критериями чувствительности, а также некоторыми сложными механизмами устойчивости, иногда не выявляющимися в лаборатории.

Профилактика инфекционных осложнений в зоне операции

Инфекции области хирургического вмешательства - это инфекции, которые развиваются в течение 30 дней после хирургического вмешательства или в течение года после установки протеза (клапанов сердца, сосудов или сустава). В соответствии с Рекомендациями IDSA (Infectious Diseases Society of America - Общество инфекционных заболеваний Америки) по лечению инфекций кожи и мягких тканей (2005) все подобные инфекции классифицируют на три следующих типа в зависимости от глубины распространения инфекции.

- *Поверхностные*, при которых в процесс вовлекаются только кожа и подкожная клетчатка. Развиваются в течение 30 дней после операции.
- *Глубокие*, при которых в процесс вовлекаются более глубокие мягкие ткани (фасции и мышцы). Развиваются в течение 30 дней после операции или в течение года после установки протеза (клапанов сердца, сосудов или сустава).
- *С вовлечением органа/полости*. В процесс вовлекаются любой орган или полость (кроме области разреза), которые были вскрыты или подвергались манипуляциям во время операции. Развиваются в течение 30 дней после операции или в течение года после установки протеза (клапанов сердца, сосудов или сустава).

В зависимости от риска развития послеоперационных осложнений все хирургические вмешательства принято подразделять на четыре категории. В абдоминальной хирургии к ним относят следующие.

- *Чистые* - операции, выполняемые в плановом порядке, не затрагивающие ЖКТ и мочеполовую систему (например, грыжесечение). Риск инфекционных осложнений не превышает 5%.
- *Условно-чистые* - плановые операции на пищеварительном тракте, женских половых органах, урологические операции без признаков сопутствующей инфекции, повторные операции доступом через чистую рану в течение 7 дней, тупая травма живота без разрыва полых органов, urgentные и неотложные операции, по другим критериям входящие в группу чистых). Риск инфекционных осложнений 7-10%.
- *Загрязнённые* - операции на желчных и мочеполовых путях при наличии инфекции, на ЖКТ при высокой степени его контаминации, операции при нарушении асептики или при наличии воспалительного процесса (но не гнойного воспаления), операции при травматических повреждениях, обработанных в течение 4 ч. Риск инфекционных осложнений 12-20%.
- *Грязные* - операции на заведомо инфицированных органах и тканях при наличии сопутствующей или предшествующей инфекции, раны или перфорации ЖКТ, проктологические и гинекологические операции, проникающие ранения и травматические раны, обработанные позже 4 ч. Риск инфекционных осложнений более 20%.

Антибиотикопрофилактика в хирургии - профилактическое назначение антимикробных препаратов пациентам без проявлений инфекции для предотвращения развития экзогенной или эндогенной инфекции (первичная профилактика) или предупреждения обострения, рецидива и генерализации латентной инфекции (вторичная профилактика). Поскольку микробная контаминация области хирургического вмешательства при некоторых видах операций является неизбежной, то антибиотикопрофилактика может иметь решающее значение в предотвращении развития инфекции зоны оперативного вмешательства.

Принципы антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии

Антибиотик необходимо вводить за 30-60 мин до разреза кожи, т. е. до момента бактериальной контаминации, с тем, чтобы бактерицидная концентрация поддерживалась в тканях в течение всего операционного периода.

При большинстве чистых и условно чистых оперативных вмешательств достаточно использование цефалоспоринов I-II поколения (цефазолин или цефуроксим) или защищенных пеницил-линов (амоксциллин + клавулановая кислота). Эти препараты имеют достаточный спектр антимикробного действия, адекватные фармакокинетические характеристики, низкую токсичность и невысокую стоимость. При операциях на толстой и прямой кишке, при проникающих ранениях брюшной полости, когда существует риск полимикробного инфицирования, оправдано применение цефалоспоринов III поколения. При высоком риске контаминации анаэробами к цефалоспорином целесообразно добавлять метронидазол.

Продолжительность профилактического применения антибиотиков в большинстве случаев не превышает 24 ч. Более длительное введение антибиотиков носит терапевтический характер. При длительных оперативных вмешательствах необходимо повторное введение антибиотиков через интервал времени, составляющий два периода полувыведения препарата.

В случаях высокого риска инфицирования метициллин-ре-зистентными стафилококками и другими проблемными микроорганизмами для профилактики оправдано применение антибиотиков резерва (в частности, ванкомицина). При аллергии на β -лактамы возможно применение ванкомицина, клиндами-цина, фторхинолонов и аминогликозидов, в последнем случае следует учитывать риск продлённой нейромышечной блокады, вызванной миорелаксантами.

Схемы профилактики в абдоминальной хирургии

Операции на желудке (микроорганизмы: стафилококки, кишечная палочка, стрептококки, анаэробные бактерии): одна доза цефалоспорино I или II поколения или амоксциллин + клавула-новой кислоты. Достаточно одной дозы, так как многократное введение не даёт никакого преимущества. Антибиотикопрофи-лактика не показана при селективной проксимальной ваготомии.

Холецистэктомия в плановом порядке (в том числе и лапароскопическая) при хроническом холецистите (микроорганизмы: стафилококки, кишечная палочка, энтерококки, стрептококки,

анаэробные бактерии): одна доза цефалоспорино I или II поколения или амоксциллин + клавулановой кислоты. Достаточно одной дозы.

При оперативном вмешательстве по поводу острого холецистита, холангита и при механической желтухе рекомендована антибактериальная терапия.

Оперативное вмешательство на ободочной и прямой кишке (микроорганизмы: аэробные и анаэробные, главным образом грамотрицательные бактерии).

Антибиотикопрофилактика: одна доза цефалоспорино II поколения в сочетании с метронидазолом или амоксциллин + клавулановой кислотой. Послеоперационная деконтаминация кишечника антибиотиками обязательна. При болезни Крона (БК) профилактика может быть продолжена в послеоперационном периоде.

Аппендэктомия (микроорганизмы: анаэробные бактерии, кишечная палочка и другие энтеробактерии). Антибиотикопро-филактика при неперфоративном аппендиците: одна доза цефалоспорино II поколения в сочетании с метронидазолом или ам-ксциллин + клавулановой кислотой.

Антибактериальная терапия при перфоративном аппендиците обязательна:

- местный перитонит при отсутствии печёночной недостаточности - цефалоспорины II поколения в комбинации с метронидазолом или амоксациллин + клавулановой кислотой;
- при каловом, гнойном или диффузном перитоните (при наличии или отсутствии печёочно-почечной недостаточности) - цефалоспорины III поколения в комбинации с метронидазолом или амоксациллин + клавулановой кислотой;
- антибиотикопрофилактика при лапароскопической аппендэктомии: одна доза цефалоспорины II поколения или амок-сациллин + клавулановой кислоты;
- панкреатит (микроорганизмы: золотистый и эпидермальный стафилококк, кишечная палочка): цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны (особенно - пемфлоксацин).

Антимикробная профилактика/терапия при деструктивном панкреатите

Для деструктивного панкреатита характерна закономерная трансформация стерильных форм в инфицированные. Грам-отрицательные бактерии и грибы, колонизирующие кишечную трубку, в первые 2 нед способны транслоцироваться в некротические ткани. Бактериальную и грибковую инфекцию у пациентов, не получавших антимикробные препараты, наблюдали в 40-70 и 5-8% случаев соответственно. Дифференцировать стерильные и инфицированные формы в режиме реального времени достаточно сложно. Золотым стандартом в настоящее время признана тонкоигольная аспирация из жидкостных скоплений под контролем компьютерной томографии (КТ) с последующим микробиологическим исследованием, вместе с тем эта методика доступна немногим лечебным учреждениям. Инфицированный панкреонекроз требует агрессивного хирургического лечения, что также усугубляет тяжесть состояния и повышает летальность. Этот замкнутый круг диктует необходимость раннего применения антибиотиков и антимикотиков с целью профилактики инфицирования. Литературные данные и наш собственный клинический опыт позволяют сформулировать рекомендации по антимикробной терапии/профилактике у больных деструктивным панкреатитом.

В настоящее время имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств эффективности профилактического назначения антимикробных препаратов при деструктивном панкреатите. Своевременно начатая мощная профилактика/терапия позволяет направить клиническую эволюцию деструктивного панкреатита по наиболее благоприятному пути и избежать развития тяжёлых гнойно-септических осложнений, требующих обширного оперативного вмешательства. В тех случаях, когда хирургическое лечение оказывается необходимым, антимикробная терапия позволяет максимально отсрочить его, «выиграть время» для отчётливой демаркации некротических тканей и в большинстве случаев ограничиться малоинвазивными вмешательствами. При лечении панкреатита необходимо учитывать следующие положения.

- Антибиотикопрофилактика/терапия показана при распространённом панкреонекрозе, а у больных с ограниченным

панкреонекрозом - при наличии признаков системного воспаления. Препарат должен в достаточной степени проникать в ткань поджелудочной железы (ПЖ) и парапанкреатическую клетчатку, а также обладать достаточной активностью в отношении ведущих возбудителей панкреатогенной инфекции. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины IV поколения и метронидазол. Достаточной пенетрирующей способностью обладают также цефалоспорины III поколения и уреидопенициллины. Назначение эртапенема наиболее оправдано у больных с панкреонекрозом средней тяжести, в ранние сроки заболевания, когда вероятность инфицирования полирезистентными ферментирующими возбудителями не столь высока.

- *Candida spp.* обнаруживают у 15-70% оперированных пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Инфекция, вызванная кандидами, сама по себе увеличивает тяжесть заболевания и ухудшает прогноз. Хорошая переносимость и высокая пенетрация азолов в ткань ПЖ способствует выбору препаратов этой группы в качестве средства антифунгальной профилактики.

- Длительность антимикробной профилактики/терапии при различных клинических формах панкреонекроза определяется тяжестью состояния больных и продолжительностью многоэтапного хирургического лечения. Антимикробную профилактику/терапию продолжают до значительного регресса симптомов системной воспалительной реакции.

Грибковая инфекция в абдоминальной хирургии

Основной вариант грибковой инфекции брюшной полости - кандидозный перитонит. Наиболее распространёнными возбудителями являются *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Реже кандидозный перитонит вызывают *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и др. По данным многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в РФ к флуконазолу *in vitro* чувствительны большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefyr* (96%) и *C. lusitaniae* (98%), ниже показатели у *C. parapsilosis* (87%) и *C. tropicalis* (82%). Сниженная чувствительность к флуконазолу отмечена у 40% изолятов *C. glabrata*. Практически все штаммы *C. krusei* (91%) устойчивы к флуконазолу. Частота резистентности или сниженной чувствительности к флуконазолу *in vitro* среди изолятов кандид, выделенных в хирургических ОРИТ и хирургических отделениях, составляет 24-26%. Установлено,

что чувствительность к флуконазолу значительно ниже у больных, ранее получавших азолы.

Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) активны *in vitro* против большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели минимально подавляющей концентрации отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis*, хотя эхинокандины в обычных дозах успешно применяют при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

Клинические проявления кандидозного перитонита не имеют специфических по сравнению с бактериальным перитонитом признаков, за исключением отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. У 90-100% больных отмечают резистентные к антибиотикам повышение температуры тела и другие признаки ССВР, а также наличие гнойного отделяемого из брюшной полости или помутнение диализата. Особенностью является высокая частота кандидемии и гематогенной диссеминации с поражением различных органов и систем (48%). Частота развития септического шока при кандидозном перитоните превышает 15%. Летальность при кандидозном перитоните выше, чем при бактериальном. Без лечения умирают практически все больные, при проведении лечения общая летальность в течение 30 сут составляет около 30%.

Антифунгальная терапия должна быть начата в течение первых 24 ч после выделения *Candida spp.* из перитонеальной жидкости, крови и других стерильных в норме субстратов. Позднее назначение антимикотиков достоверно увеличивает летальность. Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) и флуконазол. Выбор препарата зависит от вида возбудителя и состояния больного. Эхинокандины назначают при нестабильном состоянии больного, если вид кандид не определён, а также если ранее профилактически или эмпирически применяли азольные препараты. Флуконазол применяют при стабильном состоянии больного, чувствительном возбудителе (*C. albicans*, *C. Parapsilosis* или *C. lusitaniae*), а также когда флуконазол не использовали ранее. Если состояние больного нестабильно или вид возбудителя не идентифицирован, возможна деэскалационная терапия: вначале назначают эхинокандин, а флуконазол - после стабилизации состояния и определения

вида *Candida*. Продолжительность применения антимикотиков - 14 дней после купирования клинических признаков перитонита и эрадикации возбудителя из перитонеаль-ного экссудата.

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других

возможных источников возбудителя (уретральных катетеров). Важное условие успешного лечения - своевременное хирургическое вмешательство, дренирование брюшной полости, а также удаление катетера для перитонеального диализа. Эффективность лечения повышается при устранении или уменьшении выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы глюкокорти-костероидов, компенсация СД и др.).

Антифунгальная профилактика

Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза показано только пациентам с высоким (не менее 10%) риском возникновения этого осложнения. Показанием для антифунгальной профилактики в абдоминальной хирургии являются повторная перфорация ЖКТ и инфицированный панкреонекроз.

Для выделения группы больных с повышенной вероятностью развития инвазивного кандидоза рекомендовано применение прогностических правил и шкал. Согласно Российским национальным рекомендациям [2], риск инвазивной грибковой инфекции повышен при сочетании колонизации *Candida spp.* двух и более нестерильных в норме локусов с двумя и более предрасполагающими факторами. К ним относят наличие в/в катетера, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение стероидов в течение 3 дней, использование иммуносупрессоров в течение 7 дней *или* в случае пребывания в ОРИТ более 3 дней + наличие трёх факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия >3 дней) в сочетании с одним из следующих факторов риска: абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение стероидов в течение 3 дней, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней.

Установлено, что частоту инвазивного кандидоза снижает профилактическое применение только системных антимикотиков в адекватных дозах (например, флуконазола в дозе 400 мг). Профилактическое применение малых доз флуконазо-ла, а также антифунгальная профилактика в группах больных с низким риском инвазивного кандидоза не только бесполезны, но и вредны, поскольку приводят к нежелательным реакциям и лекарственным взаимодействиям, способствуют селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida spp.*, а также увеличивают стоимость лечения. Первичная профилактика поверхностного кандидоза (полости рта, пищевода и др.) не показана.

Рекомендуемая литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия) : рос. нац. рекомендации. М. : Боргес, 2011. 98 с.
2. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии : рос. нац. рекомендации. М. : Боргес, 2011. 87 с.
3. Инфекции кожи и мягких тканей // Интенсивная терапия : нац. рук. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. С. 304-308.
4. Руднов В.А., Бельский Д.В. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2011. Т. 13, № 4. С. 294-304.

5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практ. рук. / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 3-е изд., доп. и перераб. М. : Медицинское информационное агентство, 2013. 360 с.
6. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России : рос. нац. рекомендации. М., 2012. 94 с.
7. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : рос. нац. рекомендации. М. : Боргес, 2009. 89 с.
8. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. P. 1303-1310.
9. Knaus W.A. et al. APACHE II: A severity of disease classification system // Crit. Care Med. 1985. Vol. 13. P. 818-829.
10. Le Gall J.R. et al. A new simplified acute Physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. 1993. Vol. 270. P. 2957-2963.
11. Vincent J.-L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // Intensive Care Med. 1996. Vol. 22. P. 707-710.
12. Vincent J.-L. European Prevalence of Infections in Intensive Care. EPIC II study. 28th ISICEM, 2008.