

Российское общество хирургов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
Федерация анестезиологов-реаниматологов
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии



АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва • 2011

Ответственные редакторы**В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд****Ответственные секретари****П.В. Подачин, Д.Н. Проценко****Авторы**

Абакумов Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, заместитель директора Института скорой помощи им. С.П. Склифосовского, Москва

Багненко Сергей Федорович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Белобородов Владимир Борисович – д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Белоцерковский Борис Зиновьевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Главной клинической больницы Московского Патриархата, Москва

Беляев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор, директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Бурневич Славомир Збигневич – д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по хирургии Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

Быков Александр Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград

Войновский Евгений Александрович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, Главный хирург МВД России, Москва

Гельфанд Борис Романович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, вице-президент РАСХИ, Москва (*ответственный редактор*)

Гельфанд Елизавета Борисовна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Гостищев Виктор Кузьмич – акад. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

Григорьев Евгений Георгиевич – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск

Дибиров Магомед Дибирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета, вице-президент РАСХИ, Москва

Ермолов Александр Сергеевич – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор НИИ скорой помощи им. С.П. Склифосовского, Главный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы

Ефименко Николай Алексеевич – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, вице-президент РАСХИ, Москва

Земляной Александр Борисович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения

гноной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Карабак Владимир Игоревич – к.м.н., заведующий лабораторией клинической микробиологии Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

Климко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, член правления МАКМАХ, Санкт-Петербург

Кириенко Александр Иванович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Козлов Роман Сергеевич – д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент МАКМАХ, г. Смоленск

Кригер Андрей Германович – д.м.н., профессор, руководитель отделения общей абдоминальной

хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Кузнецов Николай Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Левит Александр Львович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКиПП Уральской государственной медицинской академии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Свердловской областной клинической больницы № 1, Главный анестезиолог-реаниматолог Свердловской области, г. Екатеринбург

Лукач Валерий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Омской государственной медицинской академии, вице-президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», г. Омск

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

Подачин Петр Викторович – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва (*ответственный секретарь*)

Полушин Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Главный анестезиолог-реаниматолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Санкт-Петербург

Проценко Денис Николаевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы (*ответственный секретарь*)

Прудков Михаил Иосифович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Уральской государственной

медицинской академии, Главный хирург Уральского федерального округа РФ, г. Екатеринбург

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, вице-президент МАКМАХ, Главный анестезиолог-реаниматолог г. Екатеринбург

Савельев Виктор Сергеевич – академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, президент РАСХИ, Москва (*ответственный редактор*)

Сажин Александр Вячеславович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального

медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Смирнов Григорий Анатольевич – к.м.н., руководитель Приморского краевого центра анестезиологии и реаниматологии, Главный анестезиолог-реаниматолог Приморского края, г. Владивосток

Стойко Юрий Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом травматологии и ортопедии ФУВ Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Главный хирург Центрального федерального округа РФ, Москва

Федоров Владимир Дмитриевич – академик РАМН, д.м.н., профессор, директор Института хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Филимонов Михаил Иванович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Французов Виталий Николаевич – д.м.н., профессор, главный врач городской клинической больницы № 36 Департамента здравоохранения г. Москвы

Черкасов Михаил Федорович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 4 Ростовского государственного медицинского университета, Главный хирург Южного федерального округа РФ, г. Ростов-на-Дону

Шляпников Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, руководитель городского Центра по лечению тяжелого сепсиса НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шойхет Яков Наумович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Неймарка Алтайского медицинского университета с курсом хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, г. Барнаул

Шулутко Александр Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

Шуркалин Борис Константинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Яковлев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва

Ярошецкий Андрей Игоревич – к.м.н., в.н.с. отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач анестезиолог-реаниматолог Городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы

Содержание

Предисловие.....	9
1. Классификация абдоминальной хирургической инфекции	12
2. Абдоминальный сепсис	18
3. Микробиологическая структура абдоминальной хирургической инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений	33
4. Принципы антибактериальной терапии при абдоминальной хирургической инфекции	50
5. Антимикробная терапия при отдельных формах абдоминальной хирургической инфекции	67
6. Профилактика инфекционных осложнений в области операции	73
7. Грибковая инфекция в абдоминальной хирургии	87

Предисловие

Одной из наиболее сложных проблем хирургии остается лечение абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений. В структуре хирургической заболеваемости перитонит и вызывающие его деструктивные поражения органов брюшной полости занимают одно из первых мест. Более того, в последние годы нам все чаще приходится иметь дело с запущенными формами этих заболеваний. Резко увеличилось число больных с инфицированными формами панкреонекроза, перфорацией желудочно-кишечного тракта, различными травматическими повреждениями органов брюшной полости, распространенным перитонитом различной этиологии. Летальность при этом не имеет какой-либо тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19 до 60%.

Разумеется, спасение жизни больного в этих случаях зависит от своевременной диагностики и эффективного хирургического вмешательства. Однако 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. К сожалению, и в этом отношении ситуация неблагоприятна. С одной стороны, в последние годы арсенал антимикробных средств значительно расширился – появились новые высокоэффективные антимикробные препараты. С другой – при несвоевременном и неадекватном хирургическом вмешательстве даже эти антибиотики не могут помочь больному и оказать существенное влияние на результаты лечения. Немаловажную роль играют и «информационные пробелы» у врачей относительно средств эффективной антибактериальной терапии и тактики их использования у хирургических больных.

Ряд важных для работы хирурга и анестезиолога-реаниматолога аспектов применения антимикробных средств освещен в настоящих национальных рекомендациях.

Рекомендации, естественно, не заменяют, а дополняют руководства и монографии по этому вопросу, изданные в России за последние годы.

Эксперты на основании собственного и мирового опыта представили клиническую классификацию хирургической интраабдоминальной инфекции и ключевые вопросы стратегии и тактики лечебного и профилактического применения антимикробных средств. Основные аспекты рекомендаций были разработаны отдельными группами экспертов:

1. Классификация абдоминальной хирургической инфекции

В.С. Савельев, М.М. Абакумов, С.Ф. Багненко, А.Г. Бебуришвили, А.М. Беляев, С.З. Бурневич, А.В. Быков, Е.А. Войновский, Б.Р. Гельфанд, В.К. Гостищев, Е.Г. Григорьев (координатор), М.Д. Дибиров, А.С. Ермолов, Н.А. Ефименко, А.Б. Земляной, А.И. Кириенко, А.Г. Кригер, Н.А. Кузнецов, Н.И. Прудков, П.В. Подачин, В.В. Плечев, А.В. Сажин, Ю.М. Стойко, В.Д. Федоров, М.И. Филимонов, В.Н. Французов, А.М. Шулушко, Б.К. Шуркалин, С.А. Шляпников, М.Ф. Черкасов, Я.Н. Шойхет

2. Абдоминальный сепсис

Б.Р. Гельфанд, Е.Б. Гельфанд (координатор), В.А. Руднов, В.Н. Лукач, Ю.С. Полушин, Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский, В.Г. Смирнов

3. Микробиологическая структура абдоминальной хирургической инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений

Р.С. Козлов (координатор), В.И. Карабак, С.В. Сидоренко

4. Принципы антибактериальной терапии при абдоминальной хирургической инфекции

С.В. Яковлев (координатор), В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский, Б.Р. Гельфанд

5. Антимикробная терапия при отдельных формах абдоминальной хирургической инфекции

С.В. Яковлев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский, Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов (координатор)

6. Профилактика инфекционных осложнений в области операции

Б.Р. Гельфанд, Н.А. Ефименко (координатор), Б.З. Белоцерковский, А.Б. Земляной

7. Грибковая инфекция в абдоминальной хирургии

Н.Н. Климко (координатор)

После подготовки разделов все аспекты настоящих рекомендаций были обсуждены и утверждены на специальных совещаниях.

Авторы хорошо представляют значение антимикробных препаратов в экстренной абдоминальной хирургии. Мы понимаем, что решающую роль в эффективном лечении больного играют адекватная хирургическая тактика и техника. Анализ многодесятилетнего хирургического опыта показал, что успешный результат лечения больного с наиболее тяжелой формой абдоминальной инфекции – перитонитом – на 80% определяется эффективностью хирургической санации и лишь на 15 – 20% зависит от эффективной антибактериальной терапии. Задача настоящих рекомендаций – дать возможность врачу и пациенту воспользоваться этими 15 – 20%.

Мы намеренно не включили в рекомендации вопросы диагностики, антимикробной и интенсивной терапии больных с деструктивным панкреатитом, поскольку данная проблема имеет много специальных аспектов, требующих отдельного обсуждения и публикации целенаправленных методических рекомендаций. Этому вопросу будет посвящена наша последующая работа.

1 Классификация абдоминальной хирургической инфекции

Термин «интраабдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекционных процессов, как правило, развивающихся при воздействии микроорганизмов, колонизирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и проникающих в другие, обычно стерильные области брюшной полости (исключение – так называемый первичный перитонит). Причиной интраабдоминальных инфекционных процессов может быть поражение различных органов: дистального отдела пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчных путей, различных отделов тонкой и толстой кишки, червеобразного отростка, печени, селезенки, поджелудочной железы (включая парапанкреатические абсцессы и инфицированные псевдокисты железы), а также воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. Некроз и перфорация органов брюшной полости – наиболее частая причина абдоминальной инфекции: около 80% всех случаев связано с некротическими поражениями органов, перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 30%, деструктивный аппендицит – > 22%, поражения толстой кишки – 21%, тонкой кишки – 13%.

Ниже представлены основные нозологические причины абдоминальной хирургической инфекции.

Причины перитонита и абдоминального сепсиса:

- Заболевания органов брюшной полости:
 - перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - перфорация толстой и тонкой кишки различной этиологии;
 - острый аппендицит;
 - воспалительная деструкция дивертикула Меккеля или толстой кишки;
 - язвенный колит, болезнь Крона;
 - ишемия кишечника вследствие кишечной непроходимости, нарушений мезентериального кровообращения;
 - острый холецистит;
 - инфицированные формы деструктивного панкреатита;
 - послеоперационный перитонит;

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- несостоятельность швов и ятрогенные повреждения ЖКТ.
- Травма органов брюшной полости:
 - проникающие ранения;
 - закрытая травма.

С клинических позиций в отношении как хирургической тактики, так и планирования программы антимикробного лечения целесообразно подразделение гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости на две категории:

- неосложненные инфекции;
- осложненные инфекции.

Неосложненная инфекция

При неосложненных инфекциях отсутствуют признаки распространенного перитонита и выраженной системной воспалительной реакции (СВР). В эту группу патологических состояний включены: травматические перфорации кишечника, перфорация язв желудка или двенадцатиперстной кишки 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 этих случаях не требуется длительной антимикробной терапии и после операции, назначение антибиотиков носит в основном профилактический характер.

Состояния, не требующие длительной антибактериальной терапии:

- Острый аппендицит (без гангрены, перфорации, абсцедирования или перитонита);
- острый холецистит (кроме гангренозно-перфоративного, перитонита, формирования перипузырного абсцесса);
- перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (если операция выполнена в пределах двухчасового периода с момента прободения).

Однако в ряде случаев на операции сложно сразу оценить ситуацию. Так, при наличии перитонеального экссудата при остром флегмонозном аппендиците часто трудно провести грань между региональной конта-

минацией и местным бактериальным инфицированием, это возможно сделать лишь при ретроспективной оценке ситуации. В данной связи мы считаем важным уточнить, что деструктивные формы аппендицита при обнаружении хотя бы незначительного объема перитонеального экссудата на операции сопровождаются массивной контаминацией брюшной полости ассоциациями факультативных грамотрицательных микроорганизмов с различными анаэробами групп *Bacteroides* и *Clostridium*. Поэтому воспалительные и деструктивные поражения дистальных отделов тонкой кишки, червеобразного отростка и толстой кишки необходимо всегда рассматривать как потенциально осложненную категорию внутрибрюшной инфекции. Это же относится к трансмуральному некрозу стенки кишки вследствие эмболии/тромбоза мезентериальных сосудов или непроходимости кишечника, которые уже в ранние сроки заболевания, еще до развития признаков гнойного перитонита, также можно отнести к осложненным формам внутрибрюшной инфекции.

Осложненная инфекция

Особенностью осложненных инфекций брюшной полости является распространение инфекции за пределы зоны возникновения – развитие неотграниченного перитонита или абсцедирование. Так, через несколько часов после перфорации гастродуоденальных язв перитонеальный экссудат содержит грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробы. Перфорация тонкой или толстой кишки спустя 2 часа приводит к инфицированию брюшной полости грамотрицательными факультативными бактериями и анаэробной облигатной микрофлорой, грамположительными кокками и палочками, что сопровождается развитием перитонита. При остром холецистите, осложненном перипузырным абсцессом и неотграниченным перитонитом, характер микрофлоры становится практически идентичным микробному пейзажу толстой кишки.

Следует учитывать, что одни лишь временные интервалы в развитии инфекции брюшной полости являются относительными критериями дифференцирования осложненной и неосложненной внутрибрюшной инфекции. В то же время диагностика инфекции брюшной полости или забрюшинного пространства не может основываться только на результатах бактериологического анализа. Так, если операция выполнена в первые часы после перфорации стенки кишечника, микробиологические данные будут

отражать лишь характер микрофлоры перфорированного органа. В поздние сроки, независимо от уровня повреждения ЖКТ, микробный спектр брюшной полости будет включать ассоциации аэробной и анаэробной флоры. Поэтому всегда необходимо ориентироваться в первую очередь на клинические и интраоперационные данные. Только совокупность анатомических, клинических и микробиологических данных создает наиболее полную картину абдоминальной инфекции. Необходимо четко описывать особенности возникновения патологического процесса и время его развития, чтобы адекватно оценить хирургические и клинические находки, определяющие тактику антибактериальной терапии при абдоминальной инфекции.

Классификационная схема диагностики перитонита:

1. Основной диагноз
2. Характер развития:
 - 2.1. Первичный
 - 2.1.1. Спонтанный перитонит у детей
 - 2.1.2. Спонтанный перитонит у взрослых
 - 2.1.3. Перитонит, связанный с определенными заболеваниями (туберкулез, сифилис, гонорея)
 - 2.2. Вторичный
 - 2.3. Третичный
3. Распространенность:
 - 3.1. Местный (занимающий одну-две анатомические области)
 - 3.1.1. Отграниченный (инфильтрации, абсцесс)
 - 3.1.2. Неотграниченный
 - 3.2. Распространенный
 - 3.2.1. Диффузный (от трех до пяти анатомических областей или в пределах одного этажа брюшной полости)
 - 3.2.2. Разлитой (более пяти анатомических областей или два этажа брюшной полости)
4. Экссудат и его примеси:
 - 4.1. Характер экссудата: серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический (и их сочетания)
 - 4.2. Примеси: кишечное содержимое, желчь, моча, кровь

5. Тяжесть состояния в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции (при возможности определяется на основании шкал APACHE II, SAPS, MODS, SOFA):

	APACHE II	SAPS	MODS	S O F A
5.1. Отсутствие сепсиса	< 10	0 – 4	< 8	< 8
5.2. Сепсис	10 – 15	5 – 8	9 – 12	9 – 12
5.3. Тяжелый сепсис	16 – 25	9 – 12	13 – 16	13 – 16
5.4. Септический шок	> 26	> 13	> 17	> 17

6. Осложнения:

- 6.1. Интраабдоминальные: оментит, несформированные кишечные свищи, абсцессы паренхиматозных органов, стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта и др.
- 6.2. Со стороны передней брюшной стенки и забрюшинной клетчатки: нагноение операционной раны, флегмона брюшной стенки, флегмона забрюшинной клетчатки, эвентрация и др.
- 6.3. Экстраабдоминальные: тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, пневмония, плеврит, медиастинит и др.

Первичный перитонит – крайне редкая форма перитонита гематогенного происхождения с инфицированием брюшины из экстраперитонеального источника. Предрасполагающий фактор – асцит, особенно у больных с циррозом печени, но может развиваться у женщин вследствие транслокации бактерий из влагалища в брюшную полость через фаллопиевы трубы. В большинстве случаев гематогенный первичный перитонит вызывают эшерихии, клебсиеллы, энтерококки, стафилококки. В случаях выявления асцита анаэробы выделяют редко вследствие высокого содержания кислорода в асцитической жидкости. Часто возбудитель остается невыявленным.

Спонтанный перитонит у детей вызывают в основном стрептококки и пневмококки. Как правило, возникает в неонатальном периоде и в возрасте от четырех до пяти лет. В последнем случае предрасполагающими факторами развития перитонита являются системные заболевания (например, системная красная волчанка) и нефротический синдром.

Спонтанный перитонит у взрослых чаще всего является осложнением асцита при циррозе печени. Вызывается энтеробактериями (*E. coli*). У больных, которым проводят постоянный перитонеальный диализ, перитонит чаще всего связан с инфицированием грамположительными микроорганизмами и лишь в 3 – 4% случаев – *Ps. aeruginosa*.

Туберкулезный перитонит приобретает особую значимость в связи с увеличением заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у нас в стране, а также в странах Европы и Америки. Инфицирование происходит гематогенным путем из пораженного кишечника при туберкулезном сальпингите или туберкулезном нефрите.

Вторичный перитонит – наиболее частая форма абдоминальной инфекции и основная причина абдоминального сепсиса у хирургических больных. В 80% случаев причиной вторичного перитонита являются деструктивные поражения органов брюшной полости; в 20% случаев послеоперационный перитонит развивается после различных вмешательств на органах брюшной полости.

Третичный перитонит, или перитонит без источника инфекции, представляет особую проблему в отношении как диагностики, так и хирургического и антибактериального лечения. Эта рецидивирующая и персистирующая форма перитонита развивается у больных в критических состояниях с повреждением механизмов противoinфекционной защиты. Клинические проявления такого перитонита стерты, характеризуются гипердинамическими нарушениями кровообращения, умеренной гипертермией, полиорганной дисфункцией без четкой местной симптоматики внутрибрюшной инфекции. При лапаротомии причины перитонита обнаружить не всегда удается даже при повторных оперативных вмешательствах. Причиной этой формы перитонита является инфицирование мультирезистентными штаммами коагулазонегативных стафилококков, энтерококков, энтеробактерий, псевдомонад или грибами *Candida* spp., что характерно для нозокомиальной инфекции. Эффективное проведение антибактериальной терапии при третичном перитоните – весьма сложная проблема. Более того, пока не получено убедительных данных о влиянии системной антибиотикотерапии на результаты лечения этой формы перитонита, которые остаются крайне неутешительными.

2 Абдоминальный сепсис

Определение и критерии диагностики

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [1 – 4].

Клинической интерпретацией такого взгляда на патогенез сепсиса явились критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM [4] (табл. 1).

Накопленный за истекший период времени фактологический материал, основанный на экспериментальных и клинических исследованиях, подтвердил правомочность сформировавшихся представлений [10].

Таблица 1

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM (1992) [4]

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$ • ЧСС $\geq 90/\text{мин}$ • ЧД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ мм рт.ст.}$) • Лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9/\text{мл}$, или $< 4 \cdot 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $> 10\%$
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлениями последней, в частности, являются повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Несмотря на несовершенство критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (низкая специфичность), их чувствительность достигает 100%. 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.

Сепсис – одна из клинических форм ССВР, где в качестве фактора, инициирующего повреждение, выступают микроорганизмы. Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность – это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический (син.: инфекционно-токсический) шок (СШ) составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Критерии органно-системной дисфункции/недостаточности и общей тяжести состояния больных

Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность – это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок составляют

существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов [1 – 4].

Оценка функциональной органно-системной состоятельности при сепсисе может осуществляться по критериям A. Baue et al. [9] (табл. 2) или шкалы SOFA.

Таблица 2

**Критерии органной дисфункции при сепсисе
(A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000) [9]**

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	Систолическое АД \leq 90 мм рт.ст. или среднее АД \leq 70 мм рт.ст. в течение не менее чем 1 часа, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение $<$ 0,5 мл/кг/ч в течение часа при адекватном волемическом восполнении или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) \leq 250, или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы
Свертывающая система крови	Число тромбоцитов $<$ 100 000 мм^3 или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней
Метаболическая дисфункция	pH \leq 7,3, дефицит оснований \geq 5,0 мЭк/л, лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
ЦНС	Балл по шале Глазго менее 15

Согласно современным представлениям, абдоминальный сепсис является СВР организма в ответ на развитие деструктивного (воспалительного) и инфекционного процесса в органах с различной локализацией в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве. Возможным следствием такой универсаль-

ной реакции как на внутрибрюшное инфицирование, так и на «стерильный» некроз (например, панкреонекроз) является формирование полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Но характеристика абдоминального сепсиса в такой интерпретации была бы далеко не полной и в большей мере соответствовала бы, например, диагнозу перитонита или деструктивного панкреатита, если не учитывать третий и, пожалуй, весьма важный критерий его определения: источник инфекции не всегда может быть адекватно устранен или ограничен в один этап, в ходе одной операции. Именно в связи с трудностями эффективной и окончательной хирургической и антибактериальной санации очага деструкции и инфекции абдоминальный сепсис в хирургической практике занимает особое место.

Выделение перитонеальной, холангиогенной, панкреатогенной и кишечной форм абдоминального сепсиса продиктовано отличительными особенностями их развития, диагностики и лечения. Эти особенности, определяющие диагностическую и лечебную тактику, могут быть сформулированы следующим образом:

- Абдоминальный сепсис чаще всего возникает при многофокусных, крупномасштабных и/или распространенных 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 радикально ликвидирован в один этап.
- Существуют длительные синхронные (брюшная полость, ЖКТ, забрюшинное пространство) и «растянутые во времени» (метахронные) 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 вазоактивных субстанций, эндотоксинов бактериальной природы и продуктов дисметаболизма организма.
- Очаги деструкции и инфекции при абдоминальном сепсисе характеризуются как манифестирующим клиническим течением, так и оккультной формой проявления.

- Наблюдаются существенные трудности дифференциального диагноза между абактериальным воспалительным процессом в тканях/органах и инфекционным – гнойным процессом (панкреонекроз, дисбиоз, лекарственная болезнь и другие системные заболевания).
- Быстро развиваются потенциально «фатальные» проявления сепсиса, септического шока и некорректируемой полиорганной недостаточности.
- Обязательным компонентом лечебной программы абдоминального сепсиса является адекватная антибактериальная терапия.
- Компетентная и индивидуальная антибактериальная интенсивная терапия и анестезиологическое пособие являются не менее важным компонентом 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

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространенности 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 [5]. Данные по распространенности сепсиса в различных странах значительно варьируют: в США – 300 случаев/100 000 населения [5], во Франции – 95 случаев/100 000 населения [6], в Австралии и Новой Зеландии – 77/100 000 населения [7].

В самом крупном за последние годы однодневном эпидемиологическом исследовании EPIC II [8], включившем более 14 000 пациентов из 76 стран по всему миру, частота инфекций среди пациентов ОРИТ составила 50,9% (в России – 58%), а частота абдоминальной хирургической инфекции – 19,3%, занимая 2-е место после инфекций респираторной системы.

В ходе европейского эпидемиологического проспективного исследования (SOAP-study, 2006) установлено, что на пациентов с сепсисом приходится 37,4% (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 24,7% случаев он ре-

гистрировался при поступлении в ОРИТ. Первичный инфекционный очаг в легких как источник сепсиса отмечался в 68%, а в брюшной полости – в 22% от всех случаев.

В отличие от стран Европы и Северной Америки распространенность сепсиса в ОРИТ Китая заметно ниже – около 15% от всех поступлений. Причем среди его клинических форм доминировал абдоминальный сепсис – 72,3%.

Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноза при абдоминальном сепсисе

Объективная оценка тяжести состояния больных с внутрибрюшной инфекцией необходима для анализа перспективных направлений, определения объема и интенсивности терапии, а также для оценки прогноза. Без эффективной оценки тяжести состояния больных невозможно определение клинической эффективности различных направлений лечения, в т.ч. антибактериальной терапии. Объективизация оценки тяжести состояния больных и прогноза заболевания имеет особое значение для разработки перспективных направлений лечения абдоминального сепсиса, для которого характерна гетерогенность клинических проявлений. Именно поэтому оценка тяжести состояния больных с внутрибрюшной инфекцией включена в состав обязательных критериев при исследовании эффективности антибиотиков, что отражено в нормативных документах Европы и США.

Шкала SOFA – *Sepsis (sequential) organ failure assessment* – позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. SOFA имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным ее использование в большинстве отечественных лечебных учреждений.

В связи с тем что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной 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 [12] или SAPS II [13].

Мангеймский индекс перитонита

М. Linder и группа немецких хирургов из г. Мангейма разработали специально для прогнозирования исхода гнойного перитонита индекс, который первоначально включал 15 параметров. Он был опубликован в 1987 г. и получил название мангеймского индекса перитонита – Mannheim peritonitis index (MPI – МИП). Проведенные позже научные исследования позволили авторам (М. Linder et al., 1992) [11] представить переработанный индекс, состоящий из восьми факторов риска: (1) возраст пациента; (2) пол; (3) органная недостаточность; (4) наличие злокачественного новообразования; (5) длительность перитонита до операции более 24 часов; (6) распространенный перитонит; (7) место первичного очага; (8) тип перитонеального экссудата. Значения MPI могут находиться в пределах от 0 до 47 баллов. MPI предусматривает три степени тяжести перитонита. При индексе менее 21 балла (первая степень тяжести) летальность составляет 2,3%, от 21 до 29 баллов (вторая степень тяжести) – 22,3%, более 29 баллов (третья степень тяжести) – 59,1%. Billing et al. в 1994 году была предложена формула для расчета прогнозируемой летальности на основании MPI:

$$\text{Летальность (\%)} = (0,065 \times (\text{MPI} - 2) - (0,38 \times \text{MPI}) - 2,97.$$

Эта специально разработанная шкала также оказалась непригодной для прогнозирования исхода перитонита и выбора лечебной тактики.

Таблица 3

Мангеймский индекс перитонита

Фактор риска	Оценка тяжести, баллы
Возраст старше 50 лет	5
Женский пол	5
Наличие органной недостаточности	7
Наличие злокачественной опухоли	4

Фактор риска	Оценка тяжести, баллы
Продолжительность перитонита более 24 часов	4
Толстая кишка как источник перитонита	4
Перитонит диффузный	6
Экссудат (только один ответ):	
• прозрачный	0
• мутно-гнилостный	6
• калово-гнилостный	12

Для объективизации оценки состояния органов брюшной полости наряду с MPI используются перитонеальные индексы Altona – PIA и PIA II, которые имеют меньшую прогностическую значимость по сравнению с MPI. На кафедре факультетской хирургии РГМУ под руководством академика РАМН В.С. Савельева разработаны аналогичные системы, позволяющие оптимизировать выбор лечебной тактики при распространенном перитоните и панкреонекрозе (в частности, индекс брюшной полости – ИБП).

Таблица 4

Индекс брюшной полости при перитоните

Признак		Баллы
Распространенность перитонита	Местный (или абсцесс)	1
	Разлитой	3
Характер экссудата	Серозный	1
	Гнойный	3
	Геморрагический	4
	Каловый	4

Признак		Баллы
Наложения фибрина	В виде панциря	1
	В виде рыхлых масс	4
Состояние кишечника	Инфильтрация стенки	3
	Отсутствие спонтанной и стимулированной перистальтики	3
	Кишечный свищ или несостоятельность анастомоза	4
Состояние п/о раны	Нагноение или некроз п/о раны	4
	Эвентерация	3
	Неудаленные девитализированные ткани	3
Суммарное количество баллов – индекс брюшной полости (ИБП)		

Прогностический индекс релапаротомий (ПИР)

Большой практический интерес для выбора хирургической тактики лечения при перитоните представляет прогностический индекс релапаротомий, предложенный J. Pusaño (1993 г.) с соавторами.

Таблица 5

Критерии, используемые для расчета ПИР

Критерии	Баллы
Выполнение первой операции по экстренным показаниям	3
Дыхательная недостаточность	2
Почечная недостаточность	2

Критерии	Баллы
Парез кишечника спустя 72 часа после операции	4
Боль в животе спустя 48 часов после операции	5
Инфекционные осложнения в области операции	8
Нарушения сознания	2
Патологические симптомы, возникающие спустя 96 часов после операции	6

Для вычисления величины индекса сумма баллов, соответствующих указанным критериям, суммируется. В зависимости от величины индекса авторы предлагают алгоритм действий. Абсолютным показанием к релапаротомии является индекс более 20 баллов.

Биохимические маркеры тяжести СВР и сепсиса

Тяжелые инфекции и сепсис сопровождаются общеизвестными клиническими и лабораторными признаками СВР, которые рекомендованы в качестве диагностических критериев и послужили основой современной классификации сепсиса (Согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний, Чикаго, 1991). Однако лихорадка, одышка, тахикардия и лейкоцитоз часто встречаются и при неинфекционной СВР. Аналогичные признаки нередко наблюдаются у пациентов со стерильными формами панкреонекроза, тяжелой травмой, ожогами, лекарственной реакцией, после обширных хирургических вмешательств и даже при тяжелой сердечной недостаточности. Классические лабораторные маркеры воспалительного процесса, такие как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, скорость оседания эритроцитов, концентрация С-реактивного белка, обладают низкой специфичностью и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики сепсиса. Современные микробиологические исследования отличаются высокой специфичностью, но их общая чувствительность не превышает 25 – 45%. Не вызывает сомнений тот факт, что раннее выявление источника инфекции и сепсиса способствует своевременному проведению хирургического вмешательства и интенсивной терапии, включая

антибактериальную химиотерапию, и важно для предотвращения прогрессирования болезни, развития полиорганной дисфункции и смерти. Учитывая, что летальность при сепсисе во многом обусловлена его поздней диагностикой и неэффективным мониторингом проводимого лечения, особый интерес представляет поиск надежных маркеров СВР.

Низкая специфичность критериев ССВР послужила причиной разработки подходов дифференциальной диагностики синдрома инфекционного и неинфекционного генеза.

Практически все исследованные на сегодняшний день биомаркеры при сепсисе обладают недостаточно высокой специфичностью ввиду развития той или иной степени системного воспаления у различных категорий пациентов отделений интенсивной терапии. Из 178 биомаркеров, которые использовали у больных сепсисом в 3370 исследованиях [16], только небольшое число было использовано для диагностики сепсиса, более того, только у 10 биомаркеров выявлена способность дифференцировать системное воспаление инфекционного и неинфекционного генеза. Наиболее информативно использование биомаркеров для исключения инфекционного генеза ССВР. Установлено, что лишь единичные биомаркеры позволяют с вероятностью более 90% исключить сепсис – прокальцитонин (вероятность исключения сепсиса – 99% при значении менее 0,2 нг/мл), продукты деградации фибриногена (вероятность исключения сепсиса – более 99% при отрицательном результате теста). Ни один из биомаркеров не является одновременно чувствительным и специфичным при диагностике сепсиса (чувствительность и специфичность более 90%).

Один из наиболее распространенных и специфичных биомаркеров сепсиса – прокальцитонин (ПКТ). Главными индукторами его синтеза и либерации являются эндотоксин грамотрицательных бактерий, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Генерализованные формы туберкулеза и тяжелые вирусные инфекции не сопровождаются повышением его уровня в системном кровотоке. Для определения содержания прокальцитонина могут использоваться как полуколичественные экспресс-тесты, так и аппаратура для прямого измерения в крови данного прогормона иммунолюминиметрическим методом.

ПКТ в наибольшей степени отвечает свойствам приемлемого для клинической практики биомаркера: стабильность, воспроизводимость, быстрота получения результата и относительная доступность.

При диагностическом уровне ПКТ 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 ПКТ при аутоиммунных заболеваниях и после тяжелых травматических операций. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, -6, -8 и фактор некроза опухоли) обладают более низкой специфичностью и имеют очень короткий период полувыведения. Интерпретация содержания С-реактивного протеина должна также выполняться с осторожностью в силу менее значимой диагностической ценности в сравнении с ПКТ.

Определение концентрации прокальцитонина. Для измерения концентрации прокальцитонина в плазме крови используется количественный иммунолюминиметрический метод (LUMitest® PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Германия). Аналитическая чувствительность метода составляет 0,1 нг/мл, функциональная чувствительность – примерно 0,3 нг/мл (внутренняя погрешность метода). Эффект высоких доз может влиять на точность измерения при концентрации прокальцитонина более 900 нг/мл. Для экспресс-диагностики разработан полуколичественный иммунохроматографический метод определения концентрации прокальцитонина в плазме или сыворотке крови (BRAHMS PCT-Q). Сравнение окраски опытной полоски с референсным рядом эталонных полос позволяет установить приблизительную концентрацию прокальцитонина (в пределах < 0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; > 10 нг/мл) и сравнить ее со справочными значениями (табл. 6).

Таблица 6

Справочные значения концентрации прокальцитонина

Группы	ПКТ, нг/мл
Здоровые люди	< 0,5
С хроническими воспалительными процессами и аутоиммунными болезнями	< 0,5
С вирусными инфекциями	< 0,5

Группы	ПКТ, нг/мл
С локальными бактериальными инфекциями	< 0,5
С синдромом системной воспалительной реакции, множественными травмами, ожогами	0,5 – 2,0
С тяжелыми бактериальными инфекциями, сепсисом, полиорганной недостаточностью	> 2,0 (обычно 10 – 100)

Таблица 7

Клиническая интерпретация результатов определения концентрации прокальцитонина

Концентрация ПКТ	Интерпретация	Тактика
< 0,5	Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок исключаются. Однако необходимо исключить наличие очага локализованной инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение • Назначение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований
0,5 – 2,0	Инфекция и сепсис возможны. Тяжелый сепсис и септический шок маловероятны. Необходимо исследования в динамике	<ul style="list-style-type: none"> • Поиск очага инфекции • Установить причину увеличения концентрации ПКТ • Рассмотреть необходимость антибактериальной терапии
2 – 10	Высокая вероятность синдрома СВР, связанного с бактериальным инфекционным осложнением	<ul style="list-style-type: none"> • Интенсивный поиск очага инфекции • Установить причину увеличения концентрации ПКТ • Начать специфическую и поддерживающую терапию • Необходима антибактериальная терапия
> 10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса и септического шока. Высокий риск развития полиорганной дисфункции	<ul style="list-style-type: none"> • Поиск очага инфекции • Начать специфическую и поддерживающую терапию • Интенсивное лечение строго необходимо

В сравнении с другими маркерами СВР прокальцитонин отличается быстрой индукцией под влиянием преимущественно инфекционных стимулов, высокой стабильностью *in vitro* и *in vivo*, широким концентрационным диапазоном, высокой специфичностью (табл. 8). В качестве современных показателей септической СВР наиболее часто упоминаются воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, фосфолипаза А2, эластаза полиморфно-ядерных нейтрофилов). Обладая достаточно высокой чувствительностью, эти маркеры не нашли широкого применения в клинической практике (по разным причинам).

Анализ литературных данных и результаты собственных наблюдений позволяют считать прокальцитонин плазмы объективным маркером сепсиса, с помощью которого возможны дифференциальная диагностика СВР, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности антимикробной терапии. Но, несмотря на практическую значимость применения прокальцитонина, многое в биологии этого маркера остается неясным. В частности, окончательно не выявлены механизмы и источники индукции этого прогормона, полностью не установлены взаимосвязи прокальцитонина с другими биохимическими сдвигами в организме больного. На наш взгляд, использование прокальцитонина не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и наиболее оправдано в сложных клинических ситуациях, когда исчерпаны другие диагностические возможности.

Таблица 8

Сравнительная характеристика различных параметров системной воспалительной реакции

Показатель	Специфичность		Преимущества	Недостатки
Прокальцитонин	+++	+	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрая индукция • Высокая стабильность • Период полужизни 22 – 35 часов • Широкий концентрационный диапазон • Высокая специфичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая чувствительность при локальных инфекциях • Возможность индукции неинфекционными факторами • Относительно высокая стоимость

Показатель	Специфичность		Преимущества	Недостатки
С-реактивный белок	++	++	<ul style="list-style-type: none"> Относительно низкая специфичность Низкая стоимость 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая специфичность – задержка ответа более 24 часов Ограниченный концентрационный диапазон Не отражает тяжесть состояния
Температура тела	+	+++	<ul style="list-style-type: none"> Простота измерения Высокая чувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая специфичность у критических больных
Лейкоциты	+	+++	<ul style="list-style-type: none"> Простота измерения Относительно высокая чувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая специфичность
Воспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8)	+	+++	<ul style="list-style-type: none"> Высокая чувствительность Быстрая реакция 	<ul style="list-style-type: none"> Короткий период полужизни Быстрое изменение концентрации – нестабильность в крови и <i>in vitro</i>

К наиболее перспективным для новых разработок биомаркеров бактериального сепсиса следует отнести sTREM – растворимую форму триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах, и эндокан – протеогликан, синтезируемый эндотелием.

③ Микробиологическая структура абдоминальной хирургической инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений

Данные микробиологических исследований играют определяющую роль для рациональной антибактериальной терапии абдоминальной инфекции в хирургии.

Микробиологическая диагностика позволяет идентифицировать возбудителей, определить их чувствительность к антимикробным препаратам и тем самым своевременно оптимизировать режим их назначения. Многочисленные исследования, проведенные как в нашей клинике, так и в других центрах, занимающихся проблемой абдоминальной инфекции, подтверждают ее полимикробный характер 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 энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* – *Enterobacter* – *Serratia*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. В общей структуре гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости грамположительные микроорганизмы составляют одну треть.

При внутрибрюшных абсцессах различной локализации установлено преобладание анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциации с аэробами.

В норме неспорообразующие анаэробы являются составной частью микрофлоры полости рта, кожных покровов, ЖКТ, влагалища. Их патогенность резко возрастает в условиях иммунодефицитных состояний. Большое значение в развитии анаэробной инфекции имеет нарушение нормального природного синергизма между анаэробами и аэробами, что наблюдается при перитонитах и других интраабдоминальных гнойно-воспалительных заболеваниях, а также под влиянием длительной антибактериальной терапии.

Микробиологическая диагностика анаэробной инфекции трудоемка и доступна немногим лечебным учреждениям. Об участии анаэробов

в развитии внутрибрюшных инфекционных процессов может свидетельствовать ряд клинических признаков, хотя они не являются абсолютно патогномоничными.

Клинические признаки участия анаэробных микроорганизмов при интраабдоминальной инфекции:

- зловонный запах экссудата, содержимого абсцесса или раневого отделяемого, связанный с образованием кислых продуктов метаболизма при участии анаэробов;
- газообразование наиболее выражено в присутствии *Clostridium* spp., однако может быть результатом влияния некоторых факультативных аэробов;
- некроз тканей в воспалительных очагах;
- окрашивание экссудата в черный цвет;
- локализация очага инфекции или оперативного вмешательства в местах обычной колонизации анаэробов (ротоглотка, толстая кишка, органы малого таза у женщин).

Нормальная микрофлора толстой кишки характеризуется наибольшей бактериальной плотностью по сравнению с другими отделами ЖКТ. Количество микроорганизмов достигает 10^{12} /г кишечной массы. В толстой кишке количество анаэробных бактерий в 1000 раз превышает количество факультативных и аэробных микроорганизмов. Проксимальные отделы ЖКТ (желудок, тонкая, двенадцатиперстная кишка) содержат меньшее количество микроорганизмов с минимальной численностью анаэробных представителей кишечной микрофлоры.

Перитонит, развивающийся в первые часы после травмы или перфорации язвы желудка либо двенадцатиперстной кишки, вызван ограниченным количеством грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При больших сроках от момента повреждения гастродуоденальной зоны развитие синдрома кишечной недостаточности создает условия для появления и развития «толстокишечных» микроорганизмов в тонкой кишке. Развивающийся в этих условиях перитонит характеризуется полимикробным инфицированием с идентификацией до 10 – 13 бактериальных культур.

Следует отметить, что в микробиологической структуре абдоминальных инфекционных осложнений, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, осо-

бое значение приобретают нозокомиальные штаммы возбудителей: энтерококки, энтеробактер, ацинетобактер и псевдомонады. Эти микроорганизмы отличаются высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных. Огромную проблему в данном отношении представляют грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, например *Acinetobacter*, устойчивый к большинству цефалоспоринов, уреидопенициллинов и аминогликозидов.

Следует иметь в виду, что возбудители инфекционных заболеваний и осложнений по чувствительности к антибиотикам подразделяются на три группы:

- возбудители, сохранившие 100%-ную природную чувствительность к антибиотикам: например, бета-гемолитический стрептококк группы А всегда чувствителен к бензилпенициллину;
- возбудители с «управляемой» (избирательной) резистентностью:
 - метициллинорезистентные стафилококки чувствительны к ванкомицину, тигециклину и линезолиду;
 - энтеробактерии (клебсиеллы, кишечная палочка, энтеробактер и др.), продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, чувствительны к карбапенемам (эртапенему, имипенему, меропенему и дорипенему), а также к тигециклину;
 - пенициллинорезистентные пневмококки часто чувствительны к цефотаксиму, цефтриаксону и цефепиму;
 - полирезистентные пневмококки чувствительны к гликопептидам;
- возбудители с «неуправляемой» (неограниченной) резистентностью:
 - ванкомицинорезистентные энтерококки (в основном распространены в США, в меньшей степени – в европейских странах, включая Российскую Федерацию). В отношении этих возбудителей эффективны новые антибиотики класса оксазолидинонов (линезолид) и глицилциклинов (тигециклин).

Среди этих возбудителей в отношении хирургической практики особое место занимают энтерококки.

Известно, что применение антибиотиков является основным фактором индукции резистентности микроорганизмов, что должно приниматься

во внимание при лечении интраабдоминальных гнойно-воспалительных процессов. Антибактериальные препараты занимают особое место среди средств лекарственной терапии, т.к. только для антибиотиков характерно практически неизбежное снижение эффективности с течением времени – вследствие развития лекарственной устойчивости, причем не только у конкретного больного, но и у других пациентов и в экологии в целом. Микроэкология и резистентность бактерий в различных странах, регионах и даже в конкретных лечебных учреждениях может иметь свою специфику, связанную главным образом со структурой и объемом используемых антибактериальных препаратов. (Еще одно обстоятельство, подчеркивающее значимость микроэкологического мониторинга для адекватной политики лечения больных!) Например, частота выделения метициллино-резистентных стафилококков (MRSA) во Франции, Италии и Греции достигает 40%, в то время как в Дании, Швеции и Нидерландах – 0%; ванкомицинорезистентные энтерококки широко встречаются в США и весьма редко – в европейских странах. В многоцентровом исследовании резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций РеваНШ, проведенном в 34-х многопрофильных стационарах России в 2006 – 2008 гг., распространенность MRSA составила 52,4%, а частота выработки БЛРС у энтеробактерий – 70,1%.

Антибактериальные препараты для лечения инфекций, вызванных «проблемными» микроорганизмами:

- метициллинорезистентные *S. aureus*:
 - ванкомицин;
 - даптомицин;
 - тигециклин;
 - линезолид
- *P. aeruginosa*:
 - карбапенемы с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем);
 - пиперациллин/тазобактам;
 - тикарциллин/клавуланат;
 - цефтазидим
- энтерококки:
 - ванкомицин;

- даптомицин;
- линезолид;
- тигециклин
- *Acinetobacter* spp.
 - сульбактамсодержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам);
 - карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем);
 - тигециклин
- *Stenotrophomonas maltophilia*:
 - ко-тримоксазол;
 - тикарциллин/клавуланат;
 - тигециклин
- микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.):
 - карбапенемы (дорипенем, имипенем, меропенем, эртапенем);
 - цефоперазон/сульбактам;
 - тигециклин (кроме *Proteus* spp., в отношении которого имеется природная сниженная активность).

Микробиологическая диагностика в абдоминальной хирургии

Результаты микробиологического исследования являются основой целенаправленного режима антибактериальной терапии. Корректность и достоверность этих дорогостоящих исследований зависят от соблюдения правил взятия биологического материала (табл. 11).

Следует отметить, что некоторые клиницисты подвергают сомнению целесообразность всеобъемлющего микробиологического мониторинга при ведении больных с абдоминальными инфекционными процессами. Эти специалисты выдвигают следующие аргументы: обычно назначаемая эмпирически антибактериальная терапия строится на оценке клинической ситуации, интраоперационных находок и предварительно полученных данных по микробиологической структуре абдоминальной инфекции. То есть в целом такая терапия не «слепая», а в достаточной степени на-

правленная. Отсутствуют доказательства того, что смена антибактериального режима соответственно полученным через 1 – 2 дня данным бактериологических исследований способствует улучшению результатов лечения абдоминальной инфекции. Более того, если состояние больных улучшается на фоне проводимого лечения, то не возникает необходимости в изменении схемы антибактериальной терапии в соответствии с бактериологическими данными. Если же в состоянии больного отсутствует положительная динамика, то это повод прежде всего для поиска недренированного очага инфекции, изменения хирургической тактики, а не для смены ранее назначенного антимикробного лечения. Кроме того, необходимо иметь в виду и так называемую культуральную резистентность микроорганизмов, которая объясняет выделение бактерий, наиболее устойчивых к методам микробиологического анализа, а не тех, которые действительно играют приоритетную роль в запуске и поддержании абдоминального инфекционного процесса. В частности, основываясь на этом, ряд специалистов по хирургической инфекции считает значимость энтерококков при абдоминальном сепсисе минимальной, а частое выделение этих микроорганизмов – именно следствием высокой «выживаемости» и природной резистентности ко многим антибиотикам.

К причинам ложноотрицательных и ложноположительных данных микробиологических исследований следует отнести: недостаточную точность культуральных методов оценки антибиотикочувствительности *in vitro*; феномен «культуральной резистентности» бактерий; ошибки при взятии материала и транспортировке его в лабораторию; бактерицидное действие антисептиков, местных анестетиков и препаратов, действующих на центральную нервную систему (ЦНС), которые используют при анестезии и хирургических манипуляциях. В целом микробиологические исследования нужны не столько для «сверхэнтузиазма» в тестировании материала, полученного от пациента, сколько для мониторинга изменений структуры патогенов и их резистентности к антибиотикам, что необходимо для создания алгоритмов оптимальной антибактериальной терапии различных инфекционных процессов. Кроме того, следует подчеркнуть, что микробиологические исследования являются основой для доказательных клинических испытаний эффективности различных антимикробных препаратов.

Этиология абдоминальных хирургических инфекций

Этиология абдоминальных (как и других) хирургических инфекций определяется источником инфицирования, а также условиями развития инфекции – внебольничные или госпитальные. Условия инфицирования в последнее время приобретают особое практическое значение, поскольку возбудители госпитальных инфекций характеризуются наличием разнообразных детерминант антибактериальной резистентности, существенно затрудняющих адекватную этиотропную терапию.

С точки зрения общности этиологии целесообразно выделить первичный перитонит и большую группу других неосложненных и осложненных абдоминальных инфекций. При первичном перитоните инфицирование полости брюшины происходит гематогенным путем, микрофлорой как желудочно-кишечного тракта, так и других областей. При иных абдоминальных инфекциях, прежде всего при вторичном перитоните, инфицирование стерильных областей кишечной микрофлорой происходит при нарушении целостности желудочно-кишечного тракта. В инфицировании может также принимать участие микрофлора кожных покровов, урогенитального тракта и инородных тел.

Этиология абдоминальных инфекций

Первичный перитонит

Абдоминальные инфекции, связанные с гематогенным инфицированием, обычно вызываются одним возбудителем, они могут быть как внебольничными, так и госпитальными; как правило, проявляются в виде первичного перитонита, редко – абсцессов различной локализации (например, абсцесс селезенки на фоне эндокардита). К известным факторам риска развития первичного перитонита относятся цирроз печени, асцит и нефротический синдром, однако эта патология может возникать и у лиц без сопутствующих заболеваний, чаще у детей и беременных женщин. Инфицирование полости брюшины и перитонеальной жидкости, вероятно, происходит на фоне бактериемии, развивающейся при транслокации бактерий из кишечника в регионарные лимфатические узлы и далее в системный кровоток в условиях снижения защитных функций печени при циррозе. Определенную роль в инфицировании полости брюшины играет так-

же изменение состава перитонеальной жидкости (снижение концентрации иммуноглобулинов, комплемента и фибронектина). В приведенную гипотезу патогенеза первичного перитонита укладываются данные о ведущей роли в этиологии заболевания кишечной микрофлоры: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella* spp. и других грамотрицательных бактерий. Перечисленные бактерии вызывают до 70% случаев первичного перитонита. К менее распространенным, но важным возбудителям первичного перитонита, относительно редко встречающимся при других нозологических формах абдоминальных инфекций, относятся стрептококки (*S. pneumoniae* и другие стрептококки группы «viridans», стрептококки группы В и *S. pyogenes*). Роль стрептококков в этиологии первичного перитонита, скорее всего, связана с тем, что эти бактерии, колонизирующие слизистые оболочки ротоглотки и других областей, часто вызывают транзиторную бактериемию в результате микротравм и инвазивных процедур. Роль анаэробов в этиологии первичного перитонита крайне незначительна.

Этиология нозокомиального первичного перитонита отличается от таковой внебольничного – резко возрастает вероятность энтерококковой и стафилококковой этиологии, причем в значительной части случаев *S. aureus* оказываются метициллинорезистентными, более высока вероятность устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином III поколения.

Вторичный перитонит и другие абдоминальные инфекции

Основным источником инфицирования при наиболее распространенной и важной клинической форме абдоминальных инфекций – вторичном перитоните является желудочно-кишечный тракт. По источнику инфицирования и этиологии от вторичного перитонита практически не отличается ряд других нозологических форм осложненных и неосложненных абдоминальных инфекций (острые аппендицит, холецистит, абсцессы различной локализации).

Благодаря развитию постгеномных технологий представления о видовом разнообразии микрофлоры желудочно-кишечного тракта в последние годы претерпевают фундаментальные изменения. Общее количество бактерий в желудочно-кишечном тракте человека составляет 10^{13} – 10^{14} клеток, что приблизительно в 10 раз больше общего количества клеток в организме человека. Концентрация бактерий в различных отделах желудочно-кишечного тракта варьирует от минимальной в желудке до максимальных значений в дистальных отделах. Несмотря на то что желудок человека в наименьшей степени обсеменен бактериями, при использовании молекулярных методов

в биоптатах слизистой желудка 23 человек было выявлено 128 видов бактерий [5]. Детальный анализ состава микрофлоры толстого кишечника всего трех добровольцев позволил выявить около 400 видов бактерий, причем 60% видов были новыми, а 80% – относились к некультивируемым. Подавляющая часть микрофлоры была представлена бактероидами и клостридиями, на долю протеобактерий (таксон, к которому относятся клинически значимые грамотрицательные бактерии) приходилось менее 0,1%. Следует также отметить выявленные в перечисленных исследованиях значительные различия в составе микрофлоры между отдельными индивидуумами.

При использовании традиционных микробиологических методов диагностики микрофлора очагов абдоминальных инфекций оказывается существенно отличной от кишечной. Прежде всего следует отметить, что хотя видовое разнообразие возбудителей абдоминальных инфекций намного меньше, чем у кишечной микрофлоры, тем не менее от одного пациента достаточно часто выделяют три и более микроорганизма. В то же время нередко случаи мономикробной этиологии абдоминальных инфекций или отрицательные результаты микробиологического исследования. В целом следует отметить, что результаты оценки этиологической структуры интраабдоминальных инфекций во многом определяются принятыми в каждой конкретной лаборатории методическими подходами к выделению и оценке клинической значимости бактерий. При тщательном микробиологическом исследовании в клиническом материале при абдоминальных инфекциях можно выделить 10 и более видов бактерий. В такой ситуации неизбежно возникает проблема оценки клинической значимости отдельных патогенов, а ее решение определяет выбор препаратов для антибактериальной терапии.

С практической точки зрения все бактерии, колонизирующие желудочно-кишечный тракт человека, можно разделить на несколько групп:

- бактерии, для которых этиологическая значимость в развитии абдоминальных инфекций доказана;
- бактерии, не имеющие существенного значения в развитии абдоминальных инфекций;
- бактерии, роль которых в развитии абдоминальных инфекций не изучена. Эта группа по своему численному составу является самой значительной, в нее входят некультивируемые бактерии, выявленные в последние годы молекулярно-биологическими методами.

Согласно принятым в настоящее время подходам к клинически значимым бактериям в первую очередь относят представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., редкими возбудителями являются другие грамотрицательные неферментирующие бактерии. Из грамположительных бактерий к значимым патогенам относят *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* spp. Все перечисленные бактерии обладают факторами вирулентности (адгезии, инвазии, токсинообразования и др.) и способны вызвать выраженный воспалительный ответ со стороны организма хозяина. Выделение коагулазонегативных стафилококков требует комплексной оценки ситуации с анализом клинической картины, эти бактерии маловирулентны, их значение возрастает у иммунокомпрометированных пациентов.

Еще более сложной представляется оценка клинической значимости выделения *Enterococcus* spp. В течение долгого времени эти бактерии рассматривались как практически авирулентные комменсалы, они редко выделяются у пациентов с вторичными перитонитами, не получающих антибактериальной терапии. Существенно чаще энтерококки выделяют при вторичных послеоперационных перитонитах, особенно на фоне антибактериальной терапии. К настоящему времени у энтерококков описан ряд факторов вирулентности (субстанция агрегации, внеклеточный поверхностный протеин, желатиназа), гены которых входят в состав «островка патогенности». Показано, что экспериментальные интраабдоминальные инфекции, вызываемые энтерококками, сопровождаются значимой летальностью животных; кроме того, при смешанных экспериментальных инфекциях с участием энтерококков летальность оказывается выше, чем при моноинфекциях [8, 9]. В клинике установлено, что присутствие энтерококков среди возбудителей интраабдоминальных инфекций достоверно повышает риск неудачи лечения независимо от применявшихся режимов терапии. Высказывается предположение, что энтерококки индуцируют выраженную воспалительную реакцию на начальных стадиях инфекционного процесса, не влияя на его последующее течение; провоспалительный эффект энтерококков подтвержден при экспериментальных абдоминальных инфекциях. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о большей вероятности летального исхода при послеоперационном перитоните, если среди возбудителей присутствовали энтерококки, однако включение в режим антибактериальной терапии антиэнтерококковых препаратов не улучшало исход. Отсутствие эффекта от включения в режимы терапии антиэнтерококковых препаратов подтверждено в ряде исследований. Прав-

да, по другим данным, включение антиэнтерококковых препаратов в схему эмпирической терапии интраабдоминальных инфекций существенно уменьшало вероятность суперинфекции, вызванной этими бактериями. По данным другого исследования, присутствие энтерококков не приводило к увеличению летальности при вторичном перитоните, не связанном с оперативными вмешательствами. В недавнем многоцентровом проспективном исследовании было установлено, что выделение энтерококков коррелировало с пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, необходимостью в повторных оперативных вмешательствах, но не с летальностью. Таким образом, вопрос о необходимости включения антиэнтерококковых препаратов в режимы эмпирической терапии абдоминальных инфекций остается нерешенным. Согласно рекомендациям IDSA, включение антиэнтерококковых препаратов в режимы эмпирической терапии легких и среднетяжелых внебольничных интраабдоминальных инфекций не обязательно, однако при нозокомиальных и особенно – послеоперационных инфекциях, а также в тех случаях, когда пациенты уже получали цефалоспориновые антибиотики, включение антиэнтерококковых препаратов в схемы лечения обосновано.

Среди анаэробов желудочно-кишечного тракта этиологическая значимость в развитии абдоминальных инфекций установлена для относительно ограниченного (по сравнению с их разнообразием) числа видов. К ним прежде всего относятся грамотрицательные бациллы родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Fusobacterium*. В пределах рода *Bacteroides* выделяют группу видов, устойчивых к желчи (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. eggerthii*, *B. merdae*, *B. stercoris*, *B. uniformis* и *B. caccae* – группа *B. fragilis*), которые являются ведущими возбудителями абдоминальных инфекций. В свою очередь, в указанной группе наиболее важным видом является *B. fragilis*, обладающий рядом факторов вирулентности, обеспечивающих ему устойчивость в перитонеальной жидкости и стимулирующих образование абсцессов. На экспериментальной модели интраабдоминального сепсиса выявлено двухфазное течение этой патологии. Непосредственно после инфицирования полости брюшины кишечным содержимым отмечается интенсивная пролиферация грамотрицательных аэробов (прежде всего *E. coli*), в этот период терапевтический эффект оказывают антибактериальные препараты, активные в отношении указанных бактерий, антианаэробные препараты не эффективны. У части животных, переживших острую стадию абдоминального сепсиса, отмечают формирование абсцес-

сов, в этиологии которых доминируют *B. fragilis*. Предотвращение формирования абсцессов и поздней летальности возможно при включении в схемы лечения антианаэробных препаратов.

Бактерии рода *Prevotella* участвуют в развитии абдоминальных инфекций реже, чем бактериоды, *Porphyromonas* и *Fusobacterium* играют важную роль в инфекциях орофарингеальной области, но встречаются и при абдоминальных инфекциях.

Грамположительные анаэробные кокки (*Peptostreptococcus*, *Finegoldia*, *Anaerococcus* и др.) составляют значительную часть нормальной микрофлоры орофарингеальной области и играют важную роль в этиологии инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей. При абдоминальных инфекциях эти бактерии обычно выделяют в составе смешанных культур, их выделение в монокультуре – большая редкость.

Грамположительные спорообразующие бактерии рода *Clostridium* составляют значительную часть микрофлоры кишечника, однако большинство из них авирулентны. Обсуждение таких клостридиальных инфекций, как ботулизм и столбняк, выходит за рамки данной работы. Поскольку подавляющее большинство клостридий относятся к строгим анаэробам (отмирают в присутствии даже незначительных концентраций кислорода), они не способны размножаться в тканях с нормальной перфузией крови, соответственно, роль клостридий резко возрастает при ишемии тканей. Моноэтиологические клостридиальные инфекции, например вызванные *C. perfringens*, встречаются крайне редко, но присутствие клостридий в смешанных культурах при абдоминальных инфекциях – обычное явление. Считается, что клостридии утяжеляют течение абдоминальных инфекций, однако это предположение четко не доказано.

В практике абдоминальных хирургов важную роль играют *C. difficile*, не являющиеся в строгом смысле возбудителями абдоминальных инфекций. Инфекции, вызываемые *C. difficile*, относятся к токсин-опосредованным. Диапазон проявлений варьирует от бессимптомного носительства, легкой или тяжелой диареи до псевдомембранозного колита, токсического мегаколона с возможной перфорацией кишечника, сепсисом и шоком. *C. difficile* признана ведущим, но не единственным возбудителем диареи, развивающейся на фоне антибактериальной терапии (антибиотик-ассоциированная диарея). Патогенез *C. difficile*-инфекций определяется продукцией некоторыми штаммами бактерий токсинов А и В, вызывающих поражение кишечного эпителия.

В таблице 9 приведены данные, отражающие различия в этиологии внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций. Результаты получены в 25 центрах в ходе многоцентрового исследования. Исследовали только материал, полученный интраоперационно. При внебольничных инфекциях достоверно чаще выделяли кишечную палочку и стрептококки, при нозокомиальных – энтерококки и синегнойную палочку.

Таблица 9

Этиологическая структура внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций

Микроорганизмы	Число пациентов, n (%)		Различия
	внебольничные инфекции, n = 540	нозокомиальные инфекции, n = 289	
Аэробы	370 (69%)	219 (76%)	0,05
Грамотрицательные	222 (41%)	124 (43%)	NS
• <i>Escherichia coli</i>	159 (72%)	65 (52%)	0,001
• <i>Klebsiella</i> spp.	15 (7%)	13 (10%)	NS
• <i>Enterobacter</i> spp.	28 (13%)	23 (19%)	NS
• <i>Proteus mirabilis</i>	9 (4%)	7 (6%)	NS
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (5%)	16 (13%)	0,01
Грамположительные	148 (27%)	95 (33%)	NS
• <i>Enterococcus faecalis</i>	28 (19%)	31 (33%)	0,05
• <i>Enterococcus faecium</i>	16 (11%)	8 (8%)	NS
• <i>Enterococcus</i> spp.	13 (9%)	13 (14%)	NS
• <i>Streptococcus</i> spp.	74 (50%)	29 (31%)	0,01
• <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (7%)	6 (6%)	NS
• CNS	6 (4%)	8 (8%)	NS

Микроорганизмы	Число пациентов, n (%)		Различия
	внебольничные инфекции, n = 540	нозокомиальные инфекции, n = 289	
Разные	37 (7%)	13 (4%)	NS
Анаэробы	133 (25%)	57 (20%)	NS
• <i>Bacteroides</i> spp.	74 (56%)	30 (53%)	NS
• <i>Clostridium</i> spp.	19 (14%)	10 (18%)	NS
• <i>Anaerobes</i> spp.	40 (30%)	17 (30%)	NS
Всего	540	289	

NS – различия незначительны, CNS – коагулазонегативные стафилококки

Особые случаи абдоминальных инфекций

Инфекции женских половых органов: Chlamydia trachomatis, E. coli, стрептококки. В группах риска возрастает вероятность *N. gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Не редкостью являются аэробно-анаэробные ассоциации. В этом случае анаэробы представлены группой *B. fragilis, Prevotella* spp., *Peptococcus* spp., *Mobiluncus* spp. У женщин, использующих внутриматочные контрацептивы, следует исключать довольно частую причину инфекции – *Actinomyces israelii*.

Постоянный перитонеальный диализ. Инфекция чаще (около 60% случаев) вызывается коагулазонегативными стафилококками, например *S. epidermidis*, при наиболее тяжелых формах – *S. aureus* (MRSA). В случае нозокомиального инфицирования приобретают значение циркулирующие в отделении нозокомиальные штаммы. Чаще это *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, редко – *Candida* spp.

Абдоминальный туберкулез: Mycobacterium spp.

Таблица 10

Основные возбудители абдоминальной хирургической инфекции и сепсиса

Группы микроорганизмов	Возбудители
Грамотрицательные бактерии	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> Другие энтеробактерии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Грамположительные кокки	<i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.
Облигатные анаэробы	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Таблица 11

Частота выделения возбудителей из брюшной полости при перитоните

Возбудители	Частота выделения, %	Всего, %
<i>E. coli</i>	51	94
<i>Klebsiella</i> spp.	14	
<i>Enterobacter</i> spp.	6	
<i>Proteus</i> spp.	16	
<i>Pseudomonas</i> spp.	7	
Энтерококки	17	42
<i>Streptococcus</i> spp.	12	
<i>Staphylococcus</i> spp.	5	
Другие аэробы	8	
<i>Bacteroides fragilis</i>	37	72
<i>Bacteroides</i> spp.	35	

Возбудители	Частота выделения, %	Всего, %
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Veillonella</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	7 2 5 8 13	35
<i>Clostridium</i> spp.	23	23

Таблица 12

Микроэкология желудочно-кишечного тракта

Отдел	Количество микробных тел в 1 г каловых масс или 1 мл аспирата		Преобладающие микроорганизмы	
	аэробы	анаэробы	аэробы	анаэробы
Ротоглотка	$10^4 - 10^5$	$10^5 - 10^7$	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Moraxella</i> (<i>Neisseria catarrhalis</i>), дифтероиды	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>
Проксимальные отделы тонкой кишки	10^2	$10^1 - 10^2$	<i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i>
Дистальный отдел тонкой кишки	$10^4 - 10^6$	$10^5 - 10^7$	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i>
Толстая кишка	$10^6 - 10^8$	$10^9 - 10^{11}$	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i>

Таблица 13

Механизмы развития резистентности к антибактериальным препаратам, наиболее часто применяемым в абдоминальной хирургии

Антибиотик	Механизм действия	Механизм развития резистентности
Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)	Связывание ПСБ ¹ , отвечающих за синтез клеточной стенки	<ul style="list-style-type: none"> • Выработка бета-лактамаз • Мутации ПСБ • Нарушение проницаемости клеточной стенки • Механизм «обходного пути»
Гликопептиды (ванкомицин)	Связывание пептидогликана клеточной стенки	<ul style="list-style-type: none"> • Мутация мишени
Аминогликозиды	Связывание с рибосомами	<ul style="list-style-type: none"> • Выработка ферментов, модифицирующих антибиотик
Клиндамицин Макролиды Хлорамфеникол	Связывание с рибосомами	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации мишени на рибосомах • Эффлюкс
Хинолоны Метронидазол	Нарушение функции бактериальных хромосом	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации мишени • Эффлюкс • Нарушение проницаемости

¹ ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

4 Принципы антибактериальной терапии при абдоминальной хирургической инфекции

Антибактериальная терапия является важнейшим компонентом комплексного лечения больных с абдоминальной хирургической инфекцией.

В последние годы были получены убедительные данные, 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 показатели летальности у пациентов с абдоминальным сепсисом или септическим шоком.

Учитывая данные об улучшении исходов заболевания при ранней адекватной антибактериальной терапии, антибиотики при абдоминальной инфекции должны назначаться неотложно после уточнения диагноза и до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности (целенаправленная терапия).

Необходимо сформулировать особенности антибактериальной терапии абдоминальной инфекции:

- Антибактериальная терапия, являясь обязательным компонентом комплексной терапии абдоминальной хирургической инфекции, лишь дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его.
- Антибактериальная терапия направлена на подавление микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс в брюшной полости, а также на предотвращение продолжающегося после операции реинфицирования в очаге инфекции и, таким образом, на профилактику рекуррентной внутрибрюшной инфекции.
- Антибактериальная терапия является основным методом лечения экстраабдоминальных нозокомиальных инфекций (нозокомиальная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, ангиогенные инфекции,

включая катетер-ассоциированные), при условии устранения причины их развития (санация трахеобронхиального дерева, удаление ЦВК или мочевого катетера, гигиенические мероприятия, регламентированные законами асептики и антисептики и т.д.).

- Антибактериальная терапия, в отличие от других видов лекарственного лечения, имеет определенную направленность – специфическое (подавляющее) действие против основных возбудителей хирургической инфекции. В связи с этим действие антибактериального препарата зависит от его адекватной пенетрации в инфицированные органы и ткани, т.е. от создания оптимальной концентрации в очаге воспаления или деструкции, что определяется фармакодинамической характеристикой антибиотика.
- При проведении антибактериальной терапии хирургической инфекции необходимо учитывать тяжесть основной и сопутствующей патологии хирургического больного, а также потенциальные побочные и токсические эффекты антибактериальных препаратов.
- Решающую роль для результатов комплексного лечения играет эмпирическая терапия, т.е. терапия до получения микробиологических данных у конкретного больного. Адекватная антибактериальная терапия должна быть начата неотложно после установления диагноза.
- До назначения антибактериальной терапии необходимо при возможности произвести забор материала из брюшной полости (из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции), оптимально интраоперационного, и крови для бактериологического исследования.

Необходимо выделить следующие принципы рационального применения антибиотиков в абдоминальной хирургии:

- Антибактериальная терапия должна быть начата неотложно после установления диагноза абдоминальной инфекции, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. Отсрочка в назначении адекватной эмпирической терапии ухудшает прогноз заболевания.
- Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть стандартизован с учетом вероятных возбудителей инфекции и их возможной устойчивости к антибиотикам (данные локального микробиологического мониторинга).

- При тяжелых абдоминальных инфекциях следует придерживаться принципа максимальной (деэскалационной) стартовой эмпирической терапии, обеспечивающей более высокую вероятность достижения адекватности терапии и клинического эффекта.
- Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48 – 72 часа после ее начала на основании динамики системной воспалительной реакции и интоксикации. Если в указанные сроки не отмечен положительный эффект, то режим антибактериальной терапии следует скорректировать.
- В послеоперационном периоде при адекватной санации очага инфекции и отсутствии клинических признаков инфекции нецелесообразно продолжать применять антибиотики профилактически – из-за риска осложнений и селекции антибиотикорезистентной микрофлоры. Наличие внутрибрюшных катетеров, при отсутствии ССВР и других признаков инфекции, не является основанием для продолжения антибактериальной 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.

Для реализации указанных принципов рациональной антибактериальной терапии необходимо учитывать и соблюдать определенные подходы, определяющие тактику рационального применения антибиотиков в абдоминальной хирургии.

Применение принципов доказательной медицины при выборе антимикробных средств

Рекомендации по выбору антимикробных средств для лечения абдоминальной инфекции основаны как на данных систематических обзоров и метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований, так и на мнении экспертов. Необходимо учесть, что крайне сложно коррек-

тно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антимикробных средств. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводят до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимален. В то же время выбор препаратов должен проводиться с учетом современных данных о резистентности возбудителей, принимая во внимание региональные и локальные особенности. Также следует с осторожностью экстраполировать данные зарубежных клинических исследований в отечественную клиническую практику, учитывая возможные существенные региональные различия в распространении антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных абдоминальных инфекций.

Показания к антимикробной терапии

При абдоминальных инфекциях определяющим является хирургическое лечение: ликвидация очага инфекции и/или деструкции, хирургическая деконтаминация и детоксикация, а также профилактика реинфицирования. Обязательным дополнением к проводимому хирургическому вмешательству является антибактериальная терапия.

Абсолютным показанием к проведению антимикробной терапии являются следующие заболевания:

- перитонит;
- деструктивный аппендицит;
- гангренозно-перфоративный холецистит;
- холангит с механической желтухой;
- перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью заболевания более 6 часов;
- перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии;
- кишечная непроходимость с признаками перитонита;
- инфицированные формы панкреонекроза¹.

¹ В рандомизированных клинических исследованиях документирована эффективность профилактического назначения (снижение риска инфицирования и летальности) антибиотиков при распространенных формах острого деструктивного панкреатита.

Диагностика этих состояний при тщательном наблюдении за больным не вызывает больших затруднений. Отметим, что умеренная гипертермия в ближайшем послеоперационном периоде является обычным следствием хирургической травмы и не должна рассматриваться как единственное показание к антибактериальной терапии.

Обеспечение адекватной антимикробной терапии

Для реализации этого правила необходимы своевременная диагностика заболеваний брюшной полости, требующих назначения антибактериальных средств, и незамедлительное назначение в этих ситуациях адекватной эмпирической антибактериальной терапии. Под адекватной эмпирической антибактериальной терапией понимают, что:

- при выбранном режиме терапии происходит воздействие на всех потенциальных возбудителей инфекции;
- при выборе антибактериального препарата учтен риск полирезистентных возбудителей;
- режим терапии не должен способствовать селекции в отделении устойчивых штаммов микроорганизмов.

С учетом сказанного подразумевается, что при назначении адекватной эмпирической терапии с наибольшей вероятностью ожидается достижение клинической эффективности лечения.

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций брюшной полости и антибиотикорезистентности их возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима антибактериальной терапии должен быть обоснован с учетом 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, менее характерными возбудителями – коагулазонегативные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки, грибы.

При внебольничной абдоминальной инфекции предполагается этиологическая роль традиционных возбудителей (кишечная палочка, другие энтеробактерии, анаэробы) с предсказуемым и невысоким уровнем антибиотикорезистентности. В этом случае надежный эффект прогнозируется при применении цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности или фторхинолонов в сочетании с антианаэробными средствами. Среди фторхинолонов следует отдать предпочтение препаратам нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), характеризующимся более высокой активностью против грамположительных бактерий (стафилококков, энтерококков, стрептококков). Также эффективны ингибиторзащищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам.

Важно отметить, что в случае внебольничных абдоминальных инфекций также следует учитывать риск полирезистентных возбудителей, который отмечается у некоторых категорий пациентов. В таких ситуациях эмпирический режим терапии подразумевает назначение антибиотиков, преодолевающих наиболее частые механизмы антибиотикорезистентности, то есть используются такие же подходы, как при лечении нозокомиальных инфекций.

К общим факторам риска полирезистентных возбудителей относятся:

- предшествующая антибактериальная терапия или профилактика (в течение 3-х месяцев);
- перевод пациента из другого стационара;
- госпитализация в течение 2-х и более дней в предшествующие 3 – 6 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней.

При выборе адекватного режима эмпирической терапии осложненной 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 активные в отношении синегнойной палочки, например карбапенемы первой группы (эртапенем), что позволит сохра-

нить активность карбапенемов второй группы в отношении неферментирующих бактерий для терапии нозокомиальных инфекций. Также препаратом выбора для эмпирической терапии у пациентов с риском резистентной флоры может стать представитель нового класса глицилциклинов – тигециклин, который обладает высокой активностью в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС (за исключением *Proteus spp.*), а также анаэробов и энтерококков, в т.ч. резистентных к ванкомицину.

При интраабдоминальных инфекциях, возникших в стационаре, необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно многопрофильных скоромощных стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии) метициллинорезистентных стафилококков (MRSA), некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*) – продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (что сопровождается снижением эффективности цефалоспоринов и часто – аминогликозидов и фторхинолонов), синегнойной палочки, устойчивой к аминогликозидам, фторхинолонам, ацинетобактерий, устойчивых к цефалоспорином и фторхинолонам.

В случае третичного перитонита при выборе эмпирической терапии следует учитывать возможную этиологическую роль менее распространенных возбудителей, таких как коагулазонегативные стафилококки (обычно устойчивы к оксациллину), *Enterococcus faecium* (устойчив к бета-лактамам антибиотикам и может быть устойчив к ванкомицину), *Stenotrophomonas maltophilia* (устойчива ко всем бета-лактамам), флавобактерии и др.

Моно- или комбинированная антибактериальная терапия

После появления в клинической практике антибактериальных препаратов широкого спектра уменьшилась актуальность назначения комбинаций антибиотиков для подавления большого количества потенциальных возбудителей при полимикробных инфекциях, к которым прежде всего относятся абдоминальные инфекции. Например, потенциальный антимикробный спектр карбапенемов или новых фторхинолонов шире, чем комбинаций цефалоспоринов или пенициллинов с аминогликозидами или линкозамидами. В настоящее время нет убедительных доказательств преимуществ присоединения аминогликозидных антибиотиков к цефалоспорином III – IV поколения или фторхинолонам по сравнению с монотерапией этими препаратами.

В настоящее время комбинированную антимикробную терапию абдоминальной инфекции следует обсуждать в следующих клинических ситуациях:

- Присоединение метронидазола к антибактериальному препарату без антианаэробной активности.
- Присоединение антибиотика, действующего на резистентные грамположительные микроорганизмы (MRSA, энтерококки), к антибиотику с преимущественной активностью против грамотрицательных бактерий.
- Назначение комбинаций антибактериальных средств в случае выделения возбудителей, слабо чувствительных ко всем антибиотикам.
- При риске инвазивного кандидоза или выявлении грибов из стерильных локусов – добавление к любому режиму антибактериальной терапии системного антимикотика.

В связи с тем, что при абдоминальных инфекциях подразумевается обязательное участие анаэробных микроорганизмов, добавление метронидазола целесообразно к антибактериальным препаратам, не обладающим клинически значимой активностью против грамотрицательных анаэробов, – цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам (кроме моксифлоксацина). Линкозамиды также обладают активностью против грамотрицательных анаэробов и обычно рекомендуются в комбинированном использовании, но следует учитывать тенденции к росту устойчивости бактериоидов к этим антибиотикам. Следует отметить, что такие антибактериальные препараты, как ингибиторзащищенные бета-лактамы (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам), карбапенемы (имипенем, меропенем, доприпенем, эртапенем), моксифлоксацин, тигециклин, обладают собственной высокой антианаэробной активностью и не требуют сочетания с метронидазолом.

При риске абдоминальной инфекции или документированной инфекции, вызванной стафилококками, устойчивыми к оксациллину, к любому режиму антибактериальной терапии широкого спектра (кроме тигециклина) следует добавить линезолид или ванкомицин.

Поскольку тигециклин обладает очень широким спектром активности, включающим основных возбудителей интраабдоминальных инфекций, таких как энтеробактерии, в том числе продуцирующие БЛРС (за исключением *Proteus spp.*), анаэробы, энтерококки, в том числе резистентные к ванкомицину, а также MRSA, он является подходящим антибиотиком для монотерапии интраабдоминальных инфекций.

Планирование целенаправленной этиотропной терапии

При выделении из брюшной полости и/или из крови этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения целенаправленной терапии, что существенно повышает вероятность достижения успеха лечения. Однако следует отметить, что даже в случае чувствительности возбудителей к антибактериальному препарату не во всех случаях удастся 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. Рекомендации по целенаправленной антибактериальной терапии абдоминальных инфекций представлены в таблице 14.

Таблица 14

Выбор antimicrobных препаратов для лечения абдоминальной инфекции установленной этиологии

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда ¹	Альтернативные средства ¹
Грамотрицательные		
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> (БЛРС–)	ЦС III – IV поколения Пиперациллин/тазобактам ФХ	<ul style="list-style-type: none"> Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем) Цефоперазон/сульбактам
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> (БЛРС+)	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем)	<ul style="list-style-type: none"> Цефоперазон/сульбактам Тигециклин
<i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Proteus vulgaris</i> <i>Citrobacter</i> spp.	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем)	<ul style="list-style-type: none"> Цефепим ФХ
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам Тигециклин	<ul style="list-style-type: none"> Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем²) ФХ + АГ (нетилмицин или амикацин) Ампициллин/сульбактам

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Цефтазидим Цефепим ³	<ul style="list-style-type: none"> Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем²) Ципрофлоксацин или левофлоксацин
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Тигециклин	<ul style="list-style-type: none"> Ко-тримоксазол Тикарциллин/клавуланат Моксифлоксацин
Грамположительные		
Метициллин (оксациллин)- чувствительный <i>S. aureus</i> или CNS	Оксациллин ⁴ Цефазолин ⁵	<ul style="list-style-type: none"> Цефуроским Амоксициллин/клавуланат Клиндамицин Левофлоксацин⁶ Моксифлоксацин
Метициллин (оксациллин)- резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA) или CNS	Ванкомицин ⁷ Тигециклин Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> Даптомицин Рифампицин⁸ Ко-тримоксазол⁸ Левофлоксацин^{6,8} Моксифлоксацин (комбинации препаратов)⁸
<i>Enterococcus faecalis</i> , чувствительный к ампициллину и аминогликозидам	Ампициллин Бензилпенициллин	<ul style="list-style-type: none"> Ампициллин/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i> , устойчивый к ампициллину (МПК ≤ 64,0 мкг/мл), или <i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин ± ампициллин Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> Тигециклин
<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> – устойчивость к ампициллину (МПК ≥ 64 мкг/л), устойчивость к ванкомицину ⁹	Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> Даптомицин¹⁰ Тигециклин
VRE ⁹	Тигециклин Линезолид	<ul style="list-style-type: none"> Даптомицин¹⁰
<i>Streptococcus</i> spp.	Ампициллин Цефотаксим Цефтриаксон	<ul style="list-style-type: none"> Карбапенем Левофлоксацин Моксифлоксацин

¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя

² Максимально разрешенная доза дорипенема (1,5 г/сут) может быть недостаточной в случае слабочувствительных возбудителей (МПК > 2 мкг/мл)

- ³ При необходимости к любому препарату может быть добавлен амикацин
- ⁴ Режим дозирования: в/в 2 г 4 – 6 раз в сутки
- ⁵ Режим дозирования: в/в 2 г 3 – 4 раза в сутки
- ⁶ Доза левофлоксацина составляет 750 – 1000 мг/сут
- ⁷ Ванкомицин характеризуется низкой эффективностью против чувствительных к нему MRSA с МПК > 1 мкг/мл
- ⁸ Только при невозможности назначения средств 1-го ряда; клинические исследования, подтверждающие эффективность, отсутствуют
- ⁹ Распространенность VRE в РФ не изучена, диско-диффузионный метод не всегда позволяет выявлять VRE
- ¹⁰ В случае инфекций с бактериемией

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ЦС – цефалоспорины;
 ФХ – фторхинолоны; АГ – аминогликозиды; CNS – коагулазонегативные стафилококки;
 VRE – ванкомицинрезистентные энтерококки

В настоящее время в этиологической структуре абдоминальных инфекций доминируют кишечная палочка и другие энтеробактерии. Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью (главным образом в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра), причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась, их доля обычно превышает 50%. БЛРС эффективно гидролизуют все незащищенные пенициллины и цефалоспорины. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии абдоминальных инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения (фармакодинамически обоснованный режим дозирования – 1,5 г в сутки). При отсутствии риска *P. aeruginosa* целесообразно использовать эртапенем в дозе 1 г в сутки. К альтернативным режимам терапии с документированной эффективностью следует отнести ингибиторзащищенные антисинегнойные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), а также первый представитель глицилциклинов – тигециклин.

Другим важным, но менее распространенным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является индуцибельная гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса С, гидролизующих защищенные пенициллины и цефалоспорины I – III поколения. Данный механизм резистентности характерен для *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*,

P. vulgaris, *P. rettgeri*. В отношении этих микроорганизмов сохраняют надежную активность цефепим и карбапенемы. Практически ситуация осложняется тем, что в настоящее время многие энтеробактерии продуцируют одновременно разные бета-лактамазы (например, БЛРС + AmpC), что снижает эффективность антибиотиков и затрудняет прогнозирование их клинической эффективности на основании результатов чувствительности *in vitro*.

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии абдоминальных инфекций, вызванных неферментирующими микроорганизмами – *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. Оба микроорганизма характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными препаратами в случае выделения *Acinetobacter* spp. являются цефоперазон/сульбактам и карбапенемы. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и ципрофлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам обычно наблюдается устойчивость. Хорошие перспективы лечения ацинетобактерных инфекций связаны с появлением в клинической практике нового антибиотика тигециклина.

Общепринятым стартовым режимом терапии псевдомонадной инфекции является цефтазидим или цефепим в сочетании с амикацином или пиперациллин/тазобактам. Однако планировать терапию псевдомонадных инфекций в стационаре сложно без учета локальных данных антибиотикорезистентности. В качестве потенциально эффективных препаратов для лечения псевдомонадных инфекций следует рассматривать также карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин).

Выбор препаратов для «перекрытия» анаэробного компонента интраабдоминальных инфекций в настоящее время в подавляющем большинстве случаев основан на эмпирическом подходе, а целесообразность оценки антибиотикочувствительности анаэробов в рутинной практике в течение многих лет подвергалась сомнению. Это связано с недостаточной оснащенностью многих лабораторий, высокой стоимостью и трудоемкостью исследований анаэробов. Следует также отметить, что для многих комбинаций микроб – антибиотик критерии чувствительности не обоснованы, а между критериями, предлагаемыми European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) и Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI), существуют различия.

Кроме ссылки на сложности лабораторных процедур нецелесообразность рутинной оценки антибиотикочувствительности анаэробов обосновывается предсказуемостью чувствительности анаэробов и наличием антибиотиков, устойчивость к которым практически отсутствует (карбапенемы, защищенные бета-лактамы, метронидазол). Однако в последнее время эти положения постепенно утрачивают справедливость в связи с ускорением распространения резистентности.

В спектре природной чувствительности анаэробов можно выделить некоторые общие закономерности. Все анаэробные бактерии проявляют природную устойчивость к аминогликозидным антибиотикам, что объясняется необходимостью аэробного метаболизма для транспорта этих антибиотиков внутрь бактериальных клеток. Подавляющее большинство клинически доступных фторхинолонов также лишены антианаэробной активности, реальную активность проявляют моксифлоксацин, не зарегистрированный в РФ препарат травофлоксацин, а также некоторые экспериментальные соединения. Следует, однако, отметить, что в последние годы наблюдают выраженный рост устойчивости анаэробов к моксифлоксацину.

Данные о чувствительности основных анаэробных возбудителей интраабдоминальных инфекций суммированы в таблице 14. Подавляющее большинство грамположительных бацилл, роль которых в этиологии абдоминальных инфекций незначительна или практически отсутствует (*Actinomyces* spp., *Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Lactobacilli*, *Propionibacteria*), проявляют высокую чувствительность ко всем бета-лактамам, начиная с бензилпенициллина, и другим антибиотикам за исключением метронидазола. Бактерии рода *Clostridium* представляют собой более гетерогенную группу. Большинство видов этого рода (*C. perfringens*, *C. butyricum*, *C. clostridioforme*, *C. innocuum*, *C. ramosum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. tertium*) природно чувствительны ко всем бета-лактамам, тетрациклинам, хлорамфениколу, макролидам и линкозамидам, метронидазолу, ванкомицину, линезолиду и рифампину. Однако в последнее время описывают штаммы, устойчивые ко всем перечисленным антибиотикам, в ряде случаев механизмы устойчивости до сих пор не расшифрованы.

C. difficile в сравнении с другими клостридиями отличаются более узким спектром природной чувствительности. Практически полную чувствительность *C. difficile* сохраняют лишь к гликопептидам, рифампину и метронидазолу, МПК других антибиотиков варьирует в очень широких пределах. Бактерии высокоустойчивы к цефалоспорином, но относительно чувствительны к пенициллинам, клиническое значение последнего факта не установлено.

Грамположительные кокки (*Peptostreptococcus* spp., *Fingoldia magna*, *Parvimonas micra* и *Peptinophilus harei*) проявляют переменную чувствительность к пенициллинам, но существенно более чувствительны к цефалоспорином и карбапенемам. Эта одна из немногих групп анаэробов, среди которых распространена приобретенная устойчивость к метронидазолу. К клиндамицину и фторхинолонам чувствительность варьирует, причем устойчивость к моксифлоксацину в последние годы нарастает.

Определенный интерес представляет активность линезолида в отношении подавляющего большинства грамположительных анаэробов, однако клиническое значение этого факта в настоящее время не определено.

Грамотрицательные анаэробы в сравнении с грамположительными характеризуются более узким спектром природной чувствительности и большей частотой распространения приобретенной резистентности. В первую очередь это связано с продукцией многими грамотрицательными анаэробами хромосомных бета-лактамаз.

Подавляющее большинство представителей группы *B. fragilis* продуцируют бета-лактамазы класса А, опосредующие устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам. Бета-лактамы, устойчивые к гидролизу этими ферментами (ингибиторзащищенные пенициллины, цефамицины и карбапенемы), проявляют высокий уровень активности в отношении бактерий группы *B. fragilis*. Однако следует отметить и неблагоприятные тенденции последних лет, так, отмечается значительный рост устойчивости к цефокситину (по данным некоторых исследований, до 30%), появляются изоляты устойчивые к защищенным пенициллинам и карбапенемам. В последние годы существенно возросла (до 50 – 60%) устойчивость к клиндамицину, традиционно считавшемуся эффективным антианаэробным препаратом. Наблюдается также выраженный рост устойчивости к моксифлоксацину. Минимальный уровень устойчивости наблюдают к метронидазолу и тигециклину.

Спектр природной чувствительности бактерий родов *Porphyromonas* и *Prevotella* сходен с таковым группы *B. fragilis*, однако распространение резистентности существенно ниже. Частота устойчивости к пенициллину, цефокситину и клиндамицину не превышает 5 – 15%, устойчивость к другим антианаэробным препаратам практически отсутствует. *Fusobacterium* и *Veillonella*, относительно редко выделяемые при интраабдоминальных инфекциях, чувствительны к большинству антианаэробных препаратов.

Путь введения и дозирования антимикробных средств

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с абдоминальной инфекцией должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и при восстановлении функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (фторхинолонов и линезолида), – так называемой «ступенчатой» терапии. В то же время при стойкой стабилизации состояния пациента следует обсудить вопрос о прекращении антибактериальной терапии.

Необходимо помнить, что некоторые антибактериальные препараты плохо проникают в органы брюшной полости (например, аминогликозиды) и возможная неэффективность лечения может быть связана с недостижением терапевтических концентраций антибиотика в очаге инфекции или снижением его бактерицидных свойств при низкой рН. В этой связи эффективность аминогликозидов в режиме монотерапии кажется сомнительной. В то же время некоторые антибиотики создают наиболее высокие концентрации в отдельных локусах, что целесообразно использовать для повышения вероятности достижения эффекта. Например, наиболее высокие концентрации в желчи создаются при применении цефоперазона, цефоперазона/сульбактама и цефтриаксона по сравнению с другими бета-лактамами антибиотиками.

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя, это требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было пока-

зано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии абдоминальных инфекций, представлены в таблице 15.

Таблица 15

Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении для терапии абдоминальных инфекций у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Пенициллины	
Ампициллин	2 г 4 – 6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4 – 6 раз в сутки
Цефалоспорины I – III поколения без антисинегнойной активности	
Цефазолин	2 г 3 – 4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3 – 4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки ¹
Цефалоспорины III – IV поколения с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2 – 3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2 – 3 г 3 раза в сутки
Карбапенемы	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) ³
Имипенем ⁴	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 – 4 раза в сутки
Меропенем ^{4,5}	0,5 г 3 – 4 раза в сутки или 1 г 3 – 4 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3 – 4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 – 3 г 3 – 4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 – 4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2 – 4 г 2 – 3 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 – 20 мг/кг 1 раз в сутки ⁶

Гентамицин	5 – 7 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Нетилмицин	6,5 мг/кг 1 раз в сутки
Линкозамиды	
Клиндамицин	600 мг 3 – 4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3 – 4 раза в сутки
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Левифлоксацин ⁷	500 мг 1 – 2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Препараты, активные в отношении MRSA	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки ⁸
Даптомицин	4 – 6 мг/кг 1 раз в сутки ⁹
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300 – 450 мг 2 раза в сутки
Глицилциклины	
Тигециклин	100 мг в первое введение, затем 50 мг 2 раза в сутки
Препараты других классов	
Ко-тримоксазол	960 – 1920 мг 2 раза в сутки
Метронидазол	500 мг 3 – 4 раза в сутки

¹ При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются более высокие дозы

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г

³ Максимально разрешенная доза; может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 2 мг/мл)

⁴ При инфекциях, вызванных *Enterobacteriaceae*, эффективны в суточной дозе 1,5 – 2 г, при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., обычно требуются более высокие дозы – 3 – 4 г в сутки

⁵ В случае штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г. Введение препарата в виде продленных (3-часовых) инфузий повышает вероятность достижения эффекта

⁶ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мг/мл и < 4 – 5 мг/мл

⁷ В случае *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г

⁸ Максимально разрешенная доза; может быть недостаточна в случае MRSA со значения МПК более 1 мг/мл

⁹ При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при бактериемии и/или эндокардите – 6 мг/кг

5 Антимикробная терапия при отдельных формах абдоминальной хирургической инфекции

Неосложненные формы интраабдоминальной инфекции (без перитонита)

Ведущими возбудителями являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, иногда в ассоциации с неклостридиальными анаэробами и энтерококками.

Инфекции желчевыводящих путей

Для антибактериальной терапии следует использовать препараты, активные против этиологически значимых микроорганизмов и создающие необходимые концентрации в желчи. Следует иметь в виду, что антибиотики не могут остановить деструктивный процесс в желчном пузыре, а играют, как и во всех случаях хирургической инфекции, вспомогательную роль, снижая концентрацию микробных тел в очаге и предотвращая диссеминацию бактерий.

Доказательства клинических преимуществ АБП, экскретируемых в неизменном виде печенью в желчь, отсутствуют. Приемлемые концентрации для эрадикации создает большинство ингибиторзащищенных пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов.

Острый холецистит, холангит

Препараты выбора

- Цефуросксим 1,5 x 3 раза в сутки, цефтриаксон 1 – 2 г в сутки или цефтаксим 3 – 6 г в сутки

Холангит на фоне билиодигестивного анастомоза

В связи с риском участия неклостридиальных анаэробов необходимо использование препаратов, активных в отношении данных микроорганизмов.

Препараты выбора:

- Пиперациллин/тазобактам
- Цефепим 4 – 6 г в сутки + метронидазол 1,5 г в сутки

Альтернативные режимы:

- Моксифлоксацин 0,4 г в сутки
- Левофлоксацин 0,5 – 0,75 г в сутки + метронидазол 1,5 г в сутки
- Имипенем 2 г в сутки
- Меропенем 1,5 г в сутки
- Эртапенем 1 г в сутки

Абсцесс печени (бактериальной природы)**Препараты выбора**

- Цефтриаксон 1 – 2 г в сутки или цефотаксим 3 – 6 г в сутки + метронидазол 1,5 – 2 г в сутки
- Амоксициллин/клавуланат 3,6 – 4,8 г в сутки
- Цефоперазон/сульбактам

Альтернативные режимы

- Моксифлоксацин 0,4 г в сутки
- Эртапенем 1 – 2 г в сутки

Дивертикулит**Препараты выбора**

- Амоксициллин/клавуланат
- Ампициллин/сульбактам
- Амоксициллин/сульбактам
- Пиперациллин/тазобактам

Альтернативные препараты

- Цефоперазон/сульбактам

**Травма органов брюшной полости. Перфорация дивертикула.
Деструктивные формы аппендицита**

Частота инфекций в области хирургического вмешательства зависит от анатомической зоны повреждения: 4 – 8% – при ранениях тонкой кишки и достигает 24% при повреждении толстого кишечника. В случае отсутствия воспалительных изменений со стороны брюшной полости назначение антибиоти-

ков носит профилактический характер. В качестве препаратов выбора могут быть использованы защищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат 3,6 – 4,8 г в сутки; ампициллин/сульбактам 4,5 – 6 г в сутки; амоксициллин/сульбактам – 4,5 г в сутки или комбинация цефтриаксона с метронидазолом.

Рекомендуемая длительность – 24 часа; при повреждении толстой кишки – 48 часов.

В зависимости от конкретной клинической ситуации и при возникновении подозрения на развитие инфекционного процесса применение АБП может быть продолжено.

**Осложненные формы абдоминальной инфекции
Внебольничные интраабдоминальные инфекции****Первичный перитонит (спонтанный)****Препараты выбора**

- Цефтриаксон 1 – 2 г в сутки или цефотаксим 3 – 6 г в сутки
- Амоксициллин/клавуланат 3,6 – 4,8 г в сутки

Альтернативные режимы

- Левофлоксацин 0 – 1 г в сутки
- Моксифлоксацин 0,4 г в сутки

**Вторичный перитонит вследствие деструкции органов
брюшной полости**

Выбор схемы определяется наличием или отсутствием факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода, каковыми являются:

- запоздалое оперативное вмешательство (более 24 часов);
- клиничко-лабораторные проявления тяжелого сепсиса с ПОН;
- тяжесть состояния по шкале APACHE II > 15 баллов;
- декомпенсированная сопутствующая патология;
- предшествующая антибиотикотерапия (в последние 90 дней перед госпитализацией);
- кровопотеря более 30% ОЦК;
- иммуносупрессивные состояния;
- кахексия;
- злокачественные новообразования.

Режимы антибиотикотерапии при отсутствии факторов риска

Необходимо назначение препаратов, активных в отношении грамотрицательных энтеробактерий и грамположительных стрептококков. Добавление препаратов с антианаэробной активностью рекомендуется в случае развития ИАИ на фоне повреждения или патологии дистальных отделов тонкого и толстого кишечника. При поражении более проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта их добавление следует предусмотреть, когда воспаление в брюшной полости реализовалось на фоне обтурационной кишечной непроходимости или паралитического илеуса.

С этих позиций могут быть рекомендованы следующие варианты АБТ:

- Цефуроксим или цефтриаксон или цефотаксим ± метронидазол
- Пиперациллин/тазобактам
- Тикарциллин/клавуланат
- Моксифлоксацин
- Ципрофлоксацин или левофлоксацин + метронидазол
- Эртапенем.

Не рекомендуется использование схем эмпирической АБТ с добавлением следующих антимикробных препаратов (табл. 16).

Таблица 16

**Не рекомендуемые для использования препараты
у лиц без факторов риска**

Препараты	Обоснование
Ампициллин/сульбактам	Высокий уровень устойчивости <i>E. coli</i> к ампициллину
Клиндамицин, линкомицин	Высокий уровень устойчивости <i>Bacteroides fragilis</i>
Аминогликозиды	Отсутствуют доказательства клинической пользы
Противогрибковые препараты	Не имеют значения в этиологии

Режимы антибиотикотерапии при наличии факторов риска

При наличии отмеченных факторов риска схема АБТ должна быть ориентирована на грамотрицательные энтеробактерии, анаэробы и энтерококки. У пациентов с предшествующей в анамнезе АБТ цефалоспорины или фторхинолонами (последние 90 дней) следует предусмотреть возможность развития ИАИ, вызываемых энтеробактериями-продуцентами БЛРС.

Рекомендуемые варианты АБТ:

- Пиперациллин/тазобактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Цефепим + метронидазол
- Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем)
- Тигециклин

Не рекомендуется использовать фторхинолоны при уровне резистентности к ним *E. coli*, превышающем 10 – 20%, как и рутинное применение аминогликозидов.

Нозокомиальные интраабдоминальные инфекции

Третичный (послеоперационный) перитонит

Выбор терапии должен строиться на результатах мониторинга этиологической структуры и фенотипа резистентности возбудителей к АБП в конкретном лечебном учреждении. При получении результатов микробиологического исследования терапия может быть модифицирована, включая использование деэскалационного режима.

Рекомендуемые схемы АБТ идентичны тем, что предлагаются пациентам с факторами высокого риска затяжного течения воспалительного процесса в брюшной полости и развития неблагоприятного исхода, с тем исключением, что использование карбапенемов в сочетании с антибиотиками, активными в отношении резистентных грамположительных бактерий (линезолид, ванкомицин), или тигециклина, который сочетает в себе активность в отношении резистентных грамотрицательных (за исключением *P. aeruginosa*) и грамположительных возбудителей, в данной клинической ситуации имеет приоритетное значение.

Антиэнтерококковая терапия

Применение препаратов, обладающих активностью в отношении энтерококков, обязательно при нозокомиальном перитоните, включая послеоперационный, в особенности у пациентов, получавших цефалоспорины или другие антибиотики, способствующие селекции энтерококков, а также у лиц с клапанным или сосудистым протезированием. Стартовая эмпирическая терапия направлена в отношении *E. faecalis*, в последующем по результатам исследования она может быть изменена.

Эмпирическая терапия против ванкомицинрезистентных *E. faecium* не рекомендуется.

Анти-MRSA-терапия

Эмпирическая терапия может быть начата у пациентов, получавших курсы АБТ в период госпитализации в стационаре или имевших доказанную колонизацию данным микроорганизмом. Препарат выбора – ванкомицин. При выделении из крови MRSA целесообразно назначение даптомицина, обладающего бактерицидным действием.

6 Профилактика инфекционных осложнений в области операции

Число послеоперационных гнойных осложнений в плановой абдоминальной хирургии составляет 6 – 8%; при этом если при «чистых» операциях гнойные осложнения развиваются в 0,8 – 2% случаев, то при «загрязненных», или контаминированных, количество нагноений ран увеличивается до 20%.

Антибиотикопрофилактика при проведении оперативных вмешательств с формированием условно-чистых и загрязненных ран приводит к снижению частоты послеоперационной инфекции с 10 до 1 – 2% и с 22 до 10% соответственно.

Таким образом, тщательное соблюдение асептики и антисептики и профилактическое применение антибиотиков дает возможность уменьшить риск послеоперационных раневых инфекционных осложнений.

Принципы антибактериальной профилактики:

- Антибиотик необходимо вводить до разреза кожи, т.е. до момента бактериальной контаминации, с тем чтобы бактерицидная концентрация поддерживалась в тканях в течение всего операционного периода. Введение антибактериального средства через три-четыре часа после контаминации неэффективно и **не играет никакой профилактической роли в отношении раневой инфекции.**
- При большинстве чистых и условно-чистых оперативных вмешательств достаточно использования цефалоспоринов I – II поколения (цефазолин или цефуроксим) или защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат). Эти препараты имеют достаточный спектр антимикробного действия, адекватные фармакокинетические характеристики, низкую токсичность и невысокую стоимость. Цефалоспорины III поколения не являются рутинным средством профилактики, их применение должно быть резервировано для случаев риска полимикробного инфицирования – при операциях на толстой и прямой кишке, при проникающих ранениях брюшной полости. Это не относится к резервному использованию защищенных пенициллинов и комбинации аминогликозида с метронидазолом.

- Продолжительность профилактического применения антибиотиков в большинстве случаев не превышает 24 часов. Более длительное введение антибиотика носит терапевтический характер или связано с другими факторами риска, не относящимися к раневой инфекции.
- При оперативных вмешательствах длительностью более трех часов необходимо повторное введение антибиотика (через интервал времени, соответствующий периоду полувыведения лекарственного препарата).
- В случаях высокого риска инфицирования метициллинорезистентными стафилококками и другими проблемными микроорганизмами (их выявление входит в задачу службы профилактики и лечения инфекций в хирургическом стационаре) для профилактики оправдано применение антибиотиков резерва (в частности, ванкомицина).

Факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений:

► Факторы, связанные с состоянием больного, свойствами возбудителя и состоянием окружающей среды:

- **Факторы больного:**
 - возраст;
 - нарушение питания;
 - снижение иммунного статуса;
 - курение;
 - алкоголизм;
 - сопутствующие заболевания (сахарный диабет, онкологические заболевания и др.);
 - ожирение > 20%;
 - бактериальная колонизация верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами (особенно MRSA);
 - иммуносупрессия (применение стероидных и других иммуносупрессивных препаратов);
 - истощение;
 - длительное пребывание пациента в стационаре до и после оперативного вмешательства
- **Факторы возбудителя:**
 - степень контаминации раны; вирулентность возбудителя, антибиотикорезистентность возбудителя;

- **Факторы окружающей среды:**
 - Санитарно-гигиеническое состояние операционной, отделений реанимации, интенсивной терапии, палат
- **Факторы, обусловленные особенностями оперативного вмешательства, инструментального обследования:**
 - **Продолжительность терапии**
 - **Тип предоперационной подготовки (использование антисептиков, виды обработки кожи и др.)**
 - **Протяженность разреза (нарушение анатомических барьеров)**
 - **Кровопотеря**
 - **Использование чужеродных материалов (протезы, дренажи, шовный материал)**
 - **Степень травматичности операции**
 - **Переливание крови**
 - **Тип перевязочного материала и др.**
 - **Неадекватность анестезиологического обеспечения (выбор метода обезболивания, степень обезболивания, интраоперационная поддержка витальных показателей и др.)**

В зависимости от риска развития послеоперационных осложнений все хирургические вмешательства принято подразделять на четыре категории.

В абдоминальной хирургии к ним относятся:

- **чистые** – операции, выполняемые в плановом порядке, не затрагивающие ротоглотку, дыхательные пути, ЖКТ, мочеполовую систему (мастэктомия, струмэктомия, грыжесечение, венэктомия у больных без трофических нарушений, операции на аорте и артериях конечностей, операции на сердце);
- **условно-чистые** – плановые операции на ротоглотке, пищеварительном тракте, женских половых органах, урологические и пульмонологические операции без признаков сопутствующей инфекции, венэктомия при трофических нарушениях, но без трофических язв, повторные операции доступом через чистую рану в течение семи дней, тупая травма живота без разрыва полых органов, ургентные и неотложные операции, по другим критериям входящие в группу чистых;
- **загрязненные** – 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-х часов;

- **грязные** – операции на заведомо инфицированных органах и тканях при наличии сопутствующей или предшествующей инфекции, раны или перфорация ЖКТ, проктогинекологические операции, проникающие ранения, травматические раны, обработанные позже 4-х часов, венэктомия при трофических нарушениях и язвах, операции при гнойном воспалении мягких тканей (мышцы).

Антибиотикопрофилактика показана при всех условно-чистых и загрязненных операциях. При чистых операциях профилактику проводят при наличии у больного факторов риска развития послеоперационной инфекции. Профилактическое применение антибиотиков позволяет снизить частоту раневых инфекционных осложнений на 80% при чистых операциях и на 50% – при загрязненных.

С 1992 г. используется модифицированная классификация послеоперационных инфекционных осложнений (Surgical Site Infection). Согласно этой классификации инфекции в области операции подразделяются на две группы:

- **инфекционные осложнения в области операционной раны (I-SSI):**
 - поверхностная раневая инфекция (с вовлечением кожи и подкожной клетчатки);
 - глубокая раневая инфекция (с вовлечением других мягких тканей)
- **инфекционные осложнения в области любых анатомических образований и органов, имеющих отношение к оперативному вмешательству (organ/space SSI).**

При оперативных вмешательствах на органах брюшной полости опасность возникновения инфекционных осложнений резко возрастает, особенно при вскрытии просвета полого органа, которое приводит к контаминации нормальной микрофлорой ЖКТ. Раннее назначение антибиотиков, обычно в течение шести часов с момента перфорации полого органа, рассценивается как профилактика, а в более поздние сроки, когда развились признаки инфекции, – как лечение.

К дополнительным факторам риска в таких случаях относятся:

- длительная, травматичная операция;
- предшествующие воспалительные заболевания кишечника;

- снижение питания, нарушения белкового обмена;
- проведение гормональной, лучевой, цитостатической терапии;
- обструктивные формы рака;
- операции на неподготовленной толстой кишке;
- сопутствующие воспалительные заболевания экстраабдоминальной локализации.

Антибактериальный препарат следует вводить за 10 – 15 минут (внутривенно) или за 30 – 60 минут (внутримышечно) до кожного разреза. Если продолжительность операции вдвое превышает период полувыведения антибиотика, то интраоперационно следует ввести дозу повторно. В большинстве ситуаций достаточно однократного введения антибактериального препарата. При высоком риске развития инфекции, тяжелом состоянии больного, сложной операции допускается продление антибиотикопрофилактики на срок 48 – 72 часа.

Критерии выбора препарата для антимикробной профилактики

К антибактериальному препарату, используемому в качестве основного профилактического средства, предъявляют следующие требования:

- необходима достаточная пенетрация в ткани – зоны риска развития инфекции;
- период полувыведения антибактериального препарата после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях в течение всего периода операции;
- необходимо отсутствие токсичности и фармакокинетического взаимодействия с препаратами для анестезии, особенно миорелаксантами;
- спектр активности препарата должен охватывать наиболее частых возбудителей послеоперационных инфекций в зависимости от зоны проведения оперативного вмешательства (в первую очередь – стафилококков, так как они вызывают 80% общего числа послеоперационных нагноений);
- важно оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Для профилактики раневой инфекции чаще всего назначают цефалоспорины I и II поколения (препараты III поколения менее активны к ста-

филококкам, существенно дороже и используются в основном для лечения, за исключением цефтриаксона, имеющего длительный период полувыведения) или защищенные пенициллины – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам. При катаральном и флегмонозном аппендиците достаточно однократного применения внутривенно 1 – 2 г цефазолина, или 1,5 г цефуроксима, или 1,2 г амоксициллина/клавуланата, 1,5 г ампициллина/сульбактама в/в либо проведения короткого курса (2 – 3 дозы).

При высоком риске контаминации анаэробными бактериями к цефалоспорином целесообразно добавлять клиндамицин или метронидазол.

При аллергии на бета-лактамы или высоком риске инфицирования раны MRSA целесообразно применение ванкомицина – 1 г в/в.

При перитоните или абсцессе аппендикулярного генеза проводят антибактериальную терапию.

Рассмотренные режимы профилактики являются в определенной степени ориентировочными и должны быть модифицированы в зависимости от конкретной ситуации в хирургическом стационаре (объем и характер оперативной деятельности, микробиологический «пейзаж» операционных и отделений, доступность лекарственных средств и т.д.).

Выбор аминогликозидов с целью профилактики должен учитывать наличие ограничений из-за высокого риска нейроишемической блокады в сочетании с миорелаксантами.

Применение фторхинолонов для антибиотикопрофилактики требует отдельного изучения. Следует учитывать, что они противопоказаны детям и подросткам.

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ)

Основной методологией СДЖКТ является устранение гастроэнтерогенного источника патологической бактериальной контаминации и (ре-)инфицирования у этой категории больных с учетом минимального воздействия на колонизационную резистентность организма, представленную в первую очередь нормальной микрофлорой ЖКТ. Эти правила определили главную направленность режима СДЖКТ у хирургических больных – профилактика распространения или локальное (селективное) устранение условно-

патогенных бактерий и их токсинов из просвета ЖКТ. Следствием этого является «разрыв» основных звеньев патогенеза внутрибрюшных и экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений.

Основные требования, предъявляемые к препаратам для СДЖКТ в абдоминальной хирургии:

- низкая степень всасывания из просвета ЖКТ для неадсорбируемых препаратов (аминогликозиды, полимиксины, амфотерицин В), что позволяет создать максимальные концентрации антибиотика в ЖКТ;
- для фторхинолонов (преимущественно норфлоксацина и пефлоксацина), входящих в варианты схемы режима СДЖКТ, высокие концентрации в просвете ЖКТ создаются вследствие нарушения всасывательной его функции у наиболее тяжелой категории хирургических больных, с развитием кишечной недостаточности и стойкого пареза ЖКТ;
- антибактериальные препараты, используемые для СДЖКТ, «перекрывают» практически весь спектр аэробной условно-патогенной микрофлоры ЖКТ;
- бактерицидный механизм действия, низкая инактивация этих антибиотиков в ЖКТ в сочетании с методами энтеральной зондовой декомпрессии, детоксикации и энтеросорбции предполагают повышение эффективности СДЖКТ за счет устранения объема кишечного химуса.

Следовательно, препаратами выбора в большинстве клинических исследований является следующий комплекс:

- тобрамицин (гентамицин) – 320 мг/сут;
- полимиксин Е (колистин) или М – 200 – 400 мг/сут;
- амфотерицин В – 2000 мг/сут;
- флуконазол – 50 – 150 мг/сут.

Альтернативой препаратам из группы аминогликозидов являются фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин), которые в ряде ситуаций комбинируют с полимиксином М (колистином):

- норфлоксацин – 800 мг/сут;
- ципрофлоксацин – 1000 мг/сут;
- пефлоксацин – 800 – 1200 мг/сут.

Энтерально препараты вводят четыре раза в сутки в назогастральный или назоинтестинальный зонды. При восстановлении функции ЖКТ боль-

ной принимает препараты *per os*. Ротоглотка и ротовая полость обрабатываются антисептиками. Длительность СДЖКТ варьирует от семи суток и определяется индивидуально в соответствии с тяжестью состояния больного, длительностью пареза ЖКТ, интубации трахеи и катетеризации полых органов, результатами микробиологических исследований в динамике заболевания. Обязательным является микробиологический мониторинг проводимого лечения не реже двух раз в неделю.

В неотложной абдоминальной хирургии, когда инфицирование больного имеет «первично эндогенный» характер и сопровождается «ранним» развитием тяжелой кишечной недостаточности, абсолютно показан режим СДЖКТ в сочетании с «ранней» системной АПТ. Это положение распространяется на больных, нуждающихся в проведении длительной ИВЛ – в течение более чем трех суток и при развитии печеночной недостаточности.

В настоящее время можно выделить группы больных, у которых на основании полученных данных можно считать целесообразным применение СДЖКТ в комбинации с системной антибактериальной терапией. **В абдоминальной хирургии это абдоминальный сепсис при распространенном перитоните.**

Таблица 17

Классификация хирургических вмешательств в зависимости от риска раневых инфекционных осложнений

Операции	Характеристика
Чистые	<ul style="list-style-type: none"> • Плановые операции • Первичный шов раны, без дренажей • Без технических погрешностей • Отсутствие воспалительного процесса в области операции • Не затрагивающие пищеварительный тракт, мочеполовые пути и ротоглотку (операции на молочной железе; в области головы и шеи вне ротоглотки и пазух носа; сердечно-сосудистые, ортопедические и нейрохирургические вмешательства, грыжесечение; орхиэктомия, операция при варикоцеле)
Условно-контаминированные	<ul style="list-style-type: none"> • Нетравматичные • Затрагивающие пищеварительный тракт, мочеполовые пути и ротоглотку (без чрезмерной контаминации) • Незначительные технические погрешности • Необходимость использования дренажей (аппендэктомия; операция на желчных путях без бактериохолии; плановые операции на толстой кишке; операции в области головы и шеи с вовлечением ротоглотки; операции на желудке и двенадцатиперстной кишке; кесарево сечение, гистерэктомия; нефрэктомия; простатэктомия при отсутствии уроинфекции)

Операции	Характеристика
Контаминированные	<ul style="list-style-type: none"> • Травматичные • В области воспалительного процесса • Значительные технические погрешности (экстренные операции на толстой кишке, операции при инфекции желчных путей; урологические операции при уроинфекции)
Грязные	<ul style="list-style-type: none"> • Травматичные • Отсроченные вмешательства при наличии инородных тел, нежизнеспособных тканей, значительной бактериальной контаминации • Перфорации полых органов • Области гнойно-воспалительных процессов (операции по поводу деструктивного аппендицита, проникающей травмы)

Таблица 18

Индекс риска инфекционных осложнений в области операции

Показатели	Риск ¹ , баллы
Контаминация соответственно классификации Altemeier	0 – чистые, условно-контаминированные; 1 – контаминированные и грязные
Шкала ASA	0 – класс 1 – 2 по ASA; 1 – класс 3 – 4 по ASA
Продолжительность операции	0 – менее 75% стандартного времени; 1 – более 75% стандартного времени для оперативного вмешательства

¹ Риск от 0 до 3

Таблица 19

Частота инфекционных осложнений в области операции (SSI)

Индекс риска	Частота, %
0	Ниже 1
1	Ниже 5
2	Около 15
3	17 – 25

Таблица 20

**Ориентировочные схемы антибиотикопрофилактики
инфекционных осложнений в области операции
(интраоперационное введение антибиотиков)**

Тип операции	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемые антибиотики	Режим применения
Чистые			
► Кардиоваскулярная хирургия: • имплантация клапанов • аортокоронарное шунтирование • реконструктивные операции на крупных сосудах • ампутация нижних конечностей при ишемии (без признаков нагноения и некроза) • ортопедическая хирургия (в т.ч. артропластика)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Энтеробактерии Анаэробы <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> spp. Энтеробактерии	Цефазолин	1 г в/в интраоперационно и каждые 8 ч в течение следующих 24 ч
		Цефуроским	1,5 г в/в интраоперационно и 3 дозы в течение 24 ч
		Ванкомицин при выделении MRSA-штаммов	1 г в/в до операции, каждые 12 ч в течение 48 ч
		Цефуроским	1,5 г интраоперационно и 2 дозы каждые 8 ч
		Цефокситин (при длительной операции)	2 г в/в и 2 дозы каждые 8 ч
		Цефтриаксон	2 г в/в однократно
		Цефуроским	1,5 г в/в и 2 дозы каждые 8 ч
		Ванкомицин при выделении MRSA-штаммов	1 г в/в, с интервалом 12 ч повторно (по показаниям)
		Цефуроским	1,5 г интраоперационно + 0,75 г каждые 8 ч в течение 48 ч
► Торакальная хирургия (закрытая травма грудной клетки без гнойных осложнений)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Энтеробактерии	Цефуроским	1,5 г интраоперационно + 0,75 г каждые 8 ч в течение 48 ч
		Цефуроским	1,5 г интраоперационно + 0,75 г каждые 8 ч в течение 48 ч
Условно-чистые			
Операции на органах и тканевых структурах головы и шеи (в т.ч. полость рта, гортань)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. Оральные анаэробы	Цефазолин	1 – 2 г в/в
		Цефуроским	1,5 г в/в, повторно по 0,75 г каждые 8 ч в течение 48 ч
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
		Клиндамицин ± гентамицин	1,5 г в/в + 0,5 г в/в
Гастродуоденальная хирургия	Энтеробактерии Анаэробы (при пониженном значении pH желудочного сока)	Цефазолин	1,2 г в/в интраоперационно
		Цефуроским + метронидазол	1,5 г в/в + 0,5 г в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в

Тип операции	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемые антибиотики	Режим применения
► Операции на печени, желчном пузыре и желчевыводящих путях	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> Энтеробактерии Анаэробы	Цефазолин	1,2 г в/в
		Цефуроским	1,5 г в/в однократно (при холецистэктомии – последующий переход на антибактериальную терапию) при необходимости
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
► Колоректальная хирургия	Аэробы: энтеробактерии, энтерококки Анаэробы: бактериоиды, фузобактерии, клостридии	Внутрь	
		Неомицин	1 г
		Канамицин + эритромицин	1 г + 1 г перед операцией, в 13, 14 и 22 ч
		Неомицин + метронидазол	2 г + 2 г в 19 и 23 ч предыдущего дня
		± Парентерально-интраоперационно	
		Цефокситин	1,2 г в/в
		Цефотетан	1,2 г в/в
		Гентамицин + метронидазол	1,5 г/кг в/в + 0,5 г в/в
		Клиндамицин + гентамицин	0,6 – 0,9 г в/в + 1,5 г/кг в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
► Проникающая травма живота	Энтеробактерии Анаэробы	Цефокситин	2 г в/в
		Цефотетан	2 г в/в
		Тикарциллин/клавуланат	3,1 г в/в (3 г тикарциллина, 100 мг клавулановой кислоты)
		Клиндамицин + гентамицин	0,6 – 0,9 г в/в + 1,5 г/кг в/в
		Гентамицин + метронидазол	1,5 мг/кг + 0,5 мг в/в
► Аппендэктомия (при неперфорированном аппендиксе)	Энтеробактерии Анаэробы	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
		Цефокситин	1 – 2 г в/в
		Цефуроским + метронидазол	1,5 г в/в + 0,5 – 1 г в/в
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в		

Тип операции	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемые антибиотики	Режим применения
▶ Абдоминальная и вагинальная гистерэктомия	Энтерококки Энтеробактерии Анаэробы (бактероиды)	Цефазолин + метронидазол	2 г в/в + 0,5 г
		Цефуроским + метронидазол	1,5 г в/в + 0,5 г
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
▶ Кесарево сечение (при риске разрыва матки, наличии воспалительных процессов)	Энтерококки Энтеробактерии Стрептококки гр. В Анаэробы	Цефазолин	2 г в/в
		Цефуроским	1,5 г в/в
		Цефокситин	2 г в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
▶ Прерывание беременности	Энтеробактерии Стрептококки гр. В Анаэробы	I триместр беременности (высокий риск)	2 млн ЕД в/в
		Пенициллин	300 мг внутрь – 100 мг за 1 ч до аборта
		Доксициклин	300 мг (100 мг за 1 ч до аборта, 200 мг через 1,5 ч после аборта)
Грязные раны			
▶ Травмы живота с прободением кишечника	Энтерококки Энтеробактерии Анаэробы	Цефуроским + метронидазол	1,5 г в/в + 0,5 – 1 г в/в
		Цефокситин	2 г в/в
		Цефотетан	2 г в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
		Гентамицин + метронидазол	1,5 мг/кг + 0,5 – 1 г в/в
		Гентамицин + клиндамицин	1,5 мг/кг + 0,6 – 0,9 мг в/в
▶ Перфоративный аппендицит	Энтеробактерии Анаэробы	То же	

Тип операции	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемые антибиотики	Режим применения
▶ Перитонит гнойный	Энтерококки Энтеробактерии Анаэробы	ЦС III + метронидазол	1 – 2 г в/в + 0,5 – 1 г в/в, с последующим продолжением в течение 48 ч
		Клиндамицин + гентамицин	0,6 – 0,9 мг в/в + 1,5 мг/кг в/в 3 раза в день (48 ч)
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
▶ Открытые переломы конечностей	<i>Staphylococcus</i> spp. Энтеробактерии Анаэробы	Цефуроским	0,75 г в/в 3 раза в день в течение 5 дней
		Клиндамицин	0,6 – 0,9 мг в/в 3 раза в день
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в
▶ Раны, уличные травмы, укусы	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> гр. А <i>Clostridium</i> spp. <i>Pasteurella multocida</i>	Цефуроским	0,75 г в/в каждые 8 ч в течение 24 – 48 ч
		Цефтриаксон	2 г в/в однократно
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в

Таблица 21

Режимы антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии

Тип операции	Наиболее значимые микроорганизмы	Рекомендуемые препараты	Режим дозирования при в/в введении	Комментарии
▶ Операции на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке	Стафилококки Стрептококки ГОЭБ	Цефуроским	1,5 г (± 750 мг через 8 и 16 ч)	В большинстве случаев достаточно одной дозы. Дополнительные дозы показаны при наличии факторов риска, при перитоните, ГСЭ, при перфорации кишечника, при селективной проксимальной ваготомии
		Цефазолин	2 г (± 1 г через 8 и 16 ч)	
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г (± 0,6 г через 8 и 16 ч)	
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в	
▶ Холецистэктомия, в т.ч. лапароскопическая	ГОЭБ Стафилококки Энтерококки Стрептококки	Цефуроским	1,5 г (± 750 мг через 8 и 16 ч)	В большинстве случаев достаточно одной дозы. При остром холецистите, холангите и механической желтухе показана антибактериальная терапия
		Цефазолин	2 г (± 1 г через 8 и 16 ч)	
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г (± 0,6 г через 8 и 16 ч)	
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в	

Тип операции	Наиболее значимые микроорганизмы	Рекомендуемые препараты	Режим дозирования при в/в введении	Комментарии
▶ Аппендэктомия, в т.ч. лапароскопическая (при неосложненном аппендиците)	ГОЭБ Анаэробы Стафилококки	Цефуроским + метронидазол	1,5 г (± 750 мг через 8 и 16 ч)	В большинстве случаев достаточно одной дозы. При перитонеальной абсцедиации показана антибактериальная терапия
		Цефокситин	+ 0,5 г (1 доза) 2 г (± 1 г через 6 и 12 ч)	
		Ампициллин/сульбактам	3 г (± 1,5 г через 6 и 12 ч)	
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г (± 0,6 г через 8 и 16 ч)	
▶ Операции на ободочной и прямой кишке	ГОЭБ Анаэробы Энтерококки	АМП/СБ	3 г (± 1,5 г через 6 и 12 ч)	При длительности операции более 3 часов обязательно использовать цефтриаксон 1 г в метронидазол. При новых операциях на толстой кишке целесообразно СДК
		Цефокситин	2 г (± 1 г через 6 и 12 ч)	
		Цефуроским + метронидазол	1,5 г (+ 750 мг через 8 и 16 ч)	
		+		
		Амоксициллин/клавуланат	0,5 г/1,2 г (± 1,2 г через 8 и 16 ч)	
▶ Грыжесечение	Стафилококки Стрептококки	Цефазолин	2 г	Только у больных с факторами риска
		Цефуроским	1,5 г	
▶ Венэктомия, операции на аорте и артериях, шунтирование абдоминальной аорты	Стафилококки	Цефуроским	1,5 г	При венэктомии достаточно одной дозы. При реконструктивных операциях на аорте и артериях рекомендовано продолжить введение препаратов в течение 24 ч после операции
		Цефазолин	2 г	
		Клиндамицин ¹	0,6 г	
		Ванкомицин ²	1 г	
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г	

ГОЭБ – грамотрицательные энтеробактерии

¹ При гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам

² При гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам или частом выделении в стационаре метициллинорезистентных стафилококков

³ СДК – селективная деконтаминация кишечника – проводится в день, предшествующий операции: неомицин 1 г + эритромицин 1 г + метронидазол 1 г или полимиксин + гентамицин (неомицин) + амфотерицин В (нистатин)

7 Грибковая инфекция в абдоминальной хирургии

Основным вариантом грибковой инфекции брюшной полости является кандидозный перитонит. Микозы другой этиологии (*Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Rhizopus* spp. и др.) или другие клинические варианты (гепатолиенальный кандидоз и др.) возникают почти исключительно у специфических контингентов больных (гематологических, реципиентов трансплантатов печени, со СПИДом и т.д.).

Кандидозный перитонит

Кандидозный перитонит обычно развивается у больных в ХОРИТ или как осложнение перитонеального диализа.

▶ Код по МКБ-10: В 37.0.

Возбудители: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*. Редко – *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa* и др.

Вид *Candida* spp. весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (табл. 22). По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в РФ к флуконазолу *in vitro* чувствительны большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefyr* (96%) и *C. lusitanae* (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 *Candida* spp., выявленных в ХОРИТ и хирургических отделениях, составляет 24 – 26%.

В РФ к вориконозолу *in vitro* чувствительны *C. albicans* (96%), *C. guilliermondii* (93%), *C. kefyr* (98%), *C. lusitanae* (98%) и *C. parapsilosis* (97%). Чувствительность снижена у *C. glabrata* (74%), *C. krusei* (88%) и *C. tropicalis* (85%).

К амфотерицину В *in vitro* чувствительны *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. К этому антимикотику могут быть устойчивы *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitanae*.

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

Таблица 22

Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым лекарственным средствам

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitanae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Ч – чувствительность > 75% исследованных изолятов; Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов; Р – резистентность > 5% исследованных изолятов

Приобретенная устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам развивается редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых ЛС у иммунокомпрометированных больных.

Факторы риска:

- *специфические для кандидозного перитонита*: перфорация ЖКТ, постоперационный перитонит, несостоятельность анастомоза (например, при эзофагоэюностомии), инфицированный панкреонекроз, перитонеальный диализ;
- *общие для инвазивного кандидоза*: длительное пребывание в ХОРИТ, применение антибиотиков широкого спектра действия, длительное (≥ 5 дней) использование ЦВК, тяжелое состояние больного, распространенная (≥ 2 -х локусов) поверхностная колонизация *Candida* spp., искусственная вентиляция легких, полное парентеральное питание, применение стероидов или иммуносупрессоров, гемодиализ, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет, выраженная нейтропения.

Клинические проявления 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 системной воспалительной реакции, а также нали-

чие гнойного отделяемого из брюшной полости или помутнение диализата. Отличительной особенностью является высокая частота кандидемии (выявление *Candida* spp. при посеве крови) и гематогенной диссеминации с поражением различных органов и систем (48%). Частота развития 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 суток составляет около 30%.

Диагностика основана на выявлении *Candida* spp. в перитонеальной жидкости. Эффективные стандартизированные серологические и ПЦР-методы диагностики не разработаны. У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно. Необходимо определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (см. табл. 22). Очень важно оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, поскольку от этого также зависит характер лечения.

Методы диагностики:

- микроскопия перитонеальной жидкости;
- посев перитонеальной жидкости, крови, мочи и др.;
- обязательная идентификация вида выявленного возбудителя;
- УЗИ, КТ брюшной полости;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (рентгенография или КТ грудной полости, эхокардиография, офтальмоскопия и др.).

При оценке результатов обследования необходимо различать инфекцию и поверхностную колонизацию грибами рода *Candida*. Обязательным условием диагноза «кандидозный перитонит» является не только выявление *Candida* spp. из перитонеальной жидкости, но и наличие клинических, эндоскопических или лабораторных признаков. Выявление *Candida* spp. при посеве интраоперационного материала у больных с внебольничной перфорацией ЖКТ (например, при язве желудка) не является показанием для применения противогрибковых ЛС, за исключением случаев, когда больной – иммунокомпрометированный (например, получает системные глюкокортикостероиды более 21 дня) или клинически нестабильный.

Выявление *Candida* spp. в отделяемом из ран, трахеальном аспирате, а также бессимптомная кандидурия обычно свидетельствуют о поверхностной колонизации и не требуют применения антимикотиков при отсутствии дополнительных обстоятельств (см. раздел по эмпирической терапии).

Критерии диагностики:

- кандидозный перитонит – клинические, эндоскопические или лабораторные признаки перитонита в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии и/или посевах перитонеальной жидкости;
- кандидемия – однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной у больного с температурой тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или другими признаками генерализованной воспалительной реакции;
- острый диссеминированный кандидоз – кандидемия в сочетании с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Лечение. Антифунгальная терапия должна быть начата в течение первых 24 часов после выявления *Candida* spp. из перитонеальной жидкости, крови и других стерильных в норме субстратов. Позднее (только после повторного выделения *Candida* spp. при посеве исследуемых субстратов) 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. Необходимо учитывать высокую частоту резистентности возбудителей кандидозного перитонита к флуконазолу.

Эхинокандины (каспофунгин и др.) назначают при нестабильном состоянии больного, если вид *Candida* не определен, а также если ранее профилактически или эмпирически применяли азольные противогрибковые ЛС.

Флуконазол применяют при стабильном состоянии больного, чувствительном возбудителе (*C. albicans*, *C. parapsilosis* или *C. lusitanae*), а также если флуконазол не использовали ранее.

Если состояние больного нестабильно или вид возбудителя не идентифицирован, возможна деэскалационная терапия: вначале назначают препарат с низкой частотой резистентности (эхинокандин), а флуконазол – после стабилизации состояния больного и определения вида *Candida*.

Вориконазол используют как альтернативный препарат при перитоните, обусловленном резистентными к флуконазолу возбудителями, например *C. krusei*.

Амфотерицин В отличается выраженной токсичностью, поэтому его используют только при непереносимости или недоступности других антимикотиков. **Интраперитонеальное введение амфотерицина В противопоказано в связи с высокой вероятностью развития химического перитонита.**

Итраконазол и позаконазол не применяют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь.

При назначении антимикотиков следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия, выраженность почечной и печеночной недостаточности.

Продолжительность применения антимикотиков – 14 дней после купирования клинических признаков перитонита и эрадикации возбудителя из перитонеальной жидкости.

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевых катетеров и пр.).

Важное условие успешного лечения – 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 ГКС, компенсация сахарного диабета и др.).

Выбор противогрибкового препарата:

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут;
- микафунгин в/в 100 мг/сут;
- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут;
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут.

Альтернативные препараты:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема;
- амфотерицин В в/в 0,6 – 1 мг/кг/сут.

Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития инвазивного кандидоза

Эффективность эмпирической антифунгальной терапии у хирургических пациентов не установлена в РКИ. Тем не менее в ХОРИТ часто эмпирически назначают антимикотики больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза, которые не отвечают на антибактериальную терапию.

Показания к эмпирическому назначению антимикотиков у больных в ХОРИТ четко не определены. Разработанные показания к эмпирической терапии отличаются высокой специфичностью, но низкой диагностической чувствительностью и не позволяют выявить всех пациентов с инвазивным кандидозом. Поэтому принципиальное значение имеет тщательное обследование перед назначением антимикотиков.

Выбор антимикотиков – как при лечении кандидозного перитонита. Если состояние больного тяжелое или средней тяжести – назначают эхинокандин (каспофунгин и др.). Если состояние больного стабильное и азольные антимикотики не назначали профилактически – применяют флуконазол. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности препаратов выбора.

При выборе антимикотика следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. В ХОРИТ и хирургических отделениях нашей страны к флуконазолу *in vitro* чувствительны 74 – 76% изолятов *Candida* spp., а к вориконазолу – 81 – 83%. Кроме того, при выборе препарата следует учитывать вид возбудителя, выделенного из нестерильных субстратов, и состояние больного.

Длительность терапии составляет не менее пяти дней после нормализации температуры тела и исчезновения других возможных признаков инвазивного кандидоза.

Показания к терапии

1. Сочетание следующих признаков:

1. Лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 – 6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальных препаратов широкого спектра действия.
2. Распространенная (от двух локализаций) колонизация *Candida* spp.

3. Наличие **двух и более факторов риска** развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессоров).

2. Сочетание следующих признаков:

- Лечение в ОРИТ более 4-х дней
- Наличие **трех факторов риска**:
 - $t > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, или гипотензия, или лейкоцитоз
 - отсутствие или лечение других инфекций
 - ЦВК, ИВЛ и применение антибиотиков в 1 – 3-й день в ОРИТ
- В сочетании с **одним из факторов риска**:
 - хирургическое вмешательство в течение недели до ОРИТ
 - панкреатит в течение недели до ОРИТ
 - ГКС или иммуносупрессоры в течение недели до ОРИТ
 - полное парентеральное питание в 1 – 3-й день в ОРИТ
 - гемодиализ в 1 – 3-й день в ОРИТ

Выбор противогрибкового препарата

Препараты выбора:

- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут;
- микафунгин в/в 100 мг/сут;
- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут;
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут – если состояние больного стабильное и азолы не применяли профилактически.

Альтернативный препарат:

- амфотерицин В в/в 0,6 – 0,7 мг/кг/сут (С III).

Антифунгальная профилактика

Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза показано только пациентам с высоким (не менее 10%) риском возникновения этого осложнения.

Установлено, что частоту инвазивного кандидоза снижает профилактическое применение только системных антимикотиков (например, флукона-

зола) в адекватных дозах, а назначение неабсорбируемых пероральных полиенов (нистатина, натамицина, леворина) неэффективно.

Профилактическое применение малых доз флуконазола, а также антифунгальная профилактика в группах больных с низким риском инвазивного кандидоза не только бесполезны, но и вредны, поскольку приводят к НПР и лекарственным взаимодействиям, способствуют селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida* spp., а также увеличивают стоимость лечения.

Кроме применения антимикотиков важными условиями снижения частоты инвазивного кандидоза являются строгое соблюдение правил асептики, в том числе тщательное мытье рук; оптимальный уход за сосудистыми и мочевыми катетерами, а также адекватное применение антибактериальных препаратов.

Первичная профилактика поверхностного кандидоза (полости рта, пищевода и др.) не показана.

Антифунгальная профилактика после хирургических операций

Антифунгальная профилактика в ХОРИТ не должна быть рутинной. Ее следует проводить в отделениях с высокой частотой инвазивного кандидоза, несмотря на соблюдение правил асептики, тщательный уход за катетерами и оптимизацию применения антибактериальных препаратов.

Установлено, что антифунгальная профилактика целесообразна только в группах больных с частотой развития инвазивного кандидоза более 10%, например у пациентов с повторной перфорацией ЖКТ. Кроме того, для определения больных с риском инвазивного кандидоза более 10% используют представленные ниже комбинации факторов риска.

Препаратом выбора для антифунгальной профилактики в ХОРИТ является флуконазол в дозе 400 мг в сутки, который применяют до стабилизации состояния больного и исчезновения факторов риска развития инвазивного кандидоза.

Применение малых доз флуконазола, а также других азолов (кетокконазола, итраконазола) или полиенов (нистатина и др.) неэффективно и приводит к селекции резистентных к антимикотикам *Candida* spp. (A I).

Показания к проведению профилактики:

- повторная перфорация ЖКТ;
- инфицированный панкреонекроз;
- наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, применение антибиотиков широкого спектра действия, панкреатит, гемодиализ, парентеральное питание, применение системных стероидов в течение 3-х дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней до ХОРИТ) в сочетании с распространенной (два и более несвязанных локусов) поверхностной колонизацией *Candida* spp.;
- пребывание в ХОРИТ более 3-х дней, наличие трех факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, проведение ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия более 3-х дней) в сочетании с одним из следующих факторов риска (абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, применение системных стероидов в течение 3-х дней до ХОРИТ, применение иммуносупрессоров в течение 7 дней до ХОРИТ).

Выбор противогрибкового препарата:

- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут – до стойкой стабилизации состояния больного (С).

Список литературы

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 352 с.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литерра, 2006. – 168 с.
3. Хирургические инфекции: Практическое руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова Издание 2-е, переработанное и дополненное. – М.: Литерра, 2006. – 736 с.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee Chest 1992; 101:1644-1655.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-1310.
6. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French ICUs. Crit Care Med 2004; 30:580-8.
7. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J and the ANZICS Clinical Trials Group Sepsis Investigators. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Medicine 2004; 30:589-596.
8. The 28th ESICEM. EPIC II study investigator meeting (oral presentation, unpublished). Brussels, March 2008.
9. Baue A, Faist E, Fry D. Multiple Organ Failure: Pathophysiology, Prevention and Therapy. Springer, 2000. – 712 p.
10. Delinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. Crit Care Med 2008; 36:296-327.
11. Der Mannheim Peritonitis Index / MM Linder, H Washa, U Feldmann et al. // Chirurg 1987.- Vol. 58. № 5. – P. 84-92.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-829.
13. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. JAMA 270:2957-2963.
14. Ohmann C, Wittmann DH, Wacha H. Prospective evaluation of prognostic scoring systems in peritonitis. Peritonitis Study Group. Eur J Surg. 1993. May; 159(5):267-74.
15. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, van der Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. Br J Surg. 1997 Nov; 84(11):1532-4.
16. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2008; 10:345-354.
17. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
18. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии». – М.: Боррес, 2010. – 92 с.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503-535.
20. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20:133-163.
21. Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med 2006; 34: 646-652.
22. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. Curr Opin Crit Care 2007; 13:195-199.
23. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is *Candida* really a threat in the ICU? Curr Opin Crit Care 2008; 14:600-604.
24. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. A bedside scoring system («*Candida* score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006; 34:730-737.
25. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001; 233:542-548.
26. Eggimann P, Francioli P, Bille J et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. Crit Care Med 1999; 27:1066-1072.
27. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. World J Gastroenterol 2009; 15(9):1042-1049.
28. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. Clin Infect Dis 2002; 35(1):1-10.
29. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, Koh KC, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Clin Infect Dis 2009; 48(9):1230-1236.
30. Bert F, Andreu M, Durand F, Degos F, Galdbart JO, Moreau R, Branger C, Lambert-Zechovsky N, Valla D. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22(1):10-15.
31. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Perez-Perez G, Blaser MJ, Relman DA. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(3):732-737.
32. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308(5728):1635-1638.
33. Shankar N, Baghdayan AS, Gilmore MS. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Nature 2002; 417(6890):746-750.
34. Matlow AG, Bohnen JM, Nohr C, Christou N, Meakins J. Pathogenicity of enterococci in a rat model of fecal peritonitis. J Infect Dis 1989, 160(1):142-145.
35. Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. J Infect Dis 1994; 169(4):821-830.
36. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Solomkin JS. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery 1995; 118(4):716-721; discussion 721-713.
37. Gauzit R, Pean Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. Surg Infect (Larchmt) 2009; 10(2):119-127.
38. Cercenado E, Torroba L, Canton R, Martinez-Martinez L, Chaves F, Garcia-Rodriguez JA, Lopez-Garcia C, Aguilar L,

- Garcia-Rey C, Garcia-Escribano N et al. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 2010; 48(2):456-459.
39. Montravers P, Mohler J, Saint Julien L, Carbon C. Evidence of the proinflammatory role of *Enterococcus faecalis* in polymicrobial peritonitis in rats. *Infect Immun* 1997; 65(1):144-149.
40. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, Prudhomme M, De La Coussaye JE. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(4):569-576.
41. Tepler H, McCarrall K, Gesser RM, Woods GL. Surgical infections with enterococcus: outcome in patients treated with ertapenem versus piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3(4):337-349.
42. Rohrborn A, Wacha H, Schoffel U, Billing A, Aeberhard P, Gebhard B, Bocker I, Schafer V, Ohmann C. Coverage of enterococci in community acquired secondary peritonitis: results of a randomized trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2000; 1(2):95-107.
43. Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89(3):361-367.
44. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):133-164.
45. Wang Y, Kalka-Moll WM, Roehrl MH, Kasper DL. Structural basis of the abscess-modulating polysaccharide A2 from *Bacteroides fragilis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97(25):13478-13483.
46. Onderdonk AB, Cisneros RL, Finberg R, Crabb JH, Kasper DL. Animal model system for studying virulence of and host response to *Bacteroides fragilis*. *Rev Infect Dis* 1990, 12 Suppl 2:S169-177.
47. Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1978; 113(7):853-857.
48. Goldstein EJC, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez H. *In Vitro* Activity of Moxifloxacin against 923 Anaerobes Isolated from Human Intra-Abdominal Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1):148-155.
49. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003, 237(2):235-245.
50. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Simms HH, Hill CS, Bjornson HS, Haverstock DC et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 223(3):303-315.
51. Solomkin JS, Wilson SE, Christou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RS, Pak R, Tack K. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 2001; 233(1):79-87.

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ
(классификация, диагностика, антимикробная терапия)

Российские национальные рекомендации

Подписано в печать ??? 2011 г.

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Объем ??? печ. листов. Тираж ??? экз.

Заказ № ???

ООО «Компания БОРГЕС»

ПК «БЛОК НОУТ»

