

УДК 616.36–022.7–08–039.71

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ

*М. Е. Ничитайло, Л. М. Булик, Б. Ф. Яковлев*

*Національний інститут хірургії і трансплантології імені А. А. Шалімова НАМН України, г. Київ  
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, г. Київ*

## TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HEPATOBILIARY SURGERY

*M. E. Nychitaylo, L. M. Bulik, B. F. Yakovlev*

### РЕФЕРАТ

Проанализированы результаты применения антибактериального препарата из группы фторхинолонов максидина в гепатобилиарной хирургии и гинекологии у 28 больных. У 6 больных препарат применяли после реконструктивных операций на билиарном тракте (высокая гепатикоюностомия по поводу рубцовой стриктуры желчных протоков), у 22 – после лапароскопических операций (холецистэктомия, холедохолитотомия, удаление нагноившихся кист яичника). Представлен спектр возбудителей, доказана высокая эффективность препарата для профилактики и лечения заболеваний и послеоперационных осложнений после вмешательств на органах гепатобилиарной зоны и кистозного поражения яичников.

**Ключевые слова:** острый холецистит, рубцовая стриктура желчных протоков; нагноившаяся киста яичников; гепатобилиарная инфекция; профилактика; лечение; максидин.

### SUMMARY

The results of application of the antibacterial chinolone preparation maxicine in hepatobiliary surgery and gynecology in 28 patients were analyzed. In 6 patients the preparation was applied after reconstructive operations on biliary tracts (high hepaticojunostomy for cicatricial stricture of biliary ducts), in 22 – after laparoscopic operations (cholecystectomy, choledocholithotomy, excision of suppurated ovarian cysts). The spectrum of causative agents was presented. There was proved a high efficacy of the preparation for prophylaxis and treatment of the diseases and postoperative complications after interventions on the hepatobiliary zone organs and the ovarian cystic affection.

**Key words:** acute cholecystitis; cicatricial stricture of biliary ducts; suppurated ovarian cyst; hepatobiliary infection; prophylaxis; treatment; maxicine.

Лечение хирургических заболеваний органов брюшной полости и послеоперационных осложнений, обусловленных смешанной аэробной и анаэробной микрофлорой, кроме адекватного хирургического вмешательства, требует комплексного подхода и рациональной периоперационной терапии с учетом вида микрофлоры, ее чувствительности к антибактериальным препаратам, а также особенностей санитарно–эпидемического режима лечебного учреждения, что является основой профилактики нозокомиальных инфекций [1, 2].

Адекватно выполненная операция и интенсивная антибактериальная терапия с унификацией путей введения препаратов в раннем послеоперационном периоде (4–7–е сутки), которая является ключевым элементом профилактики инфекции и в последующем может быть успешной при применении препаратов внутрь, обеспечивают успех лечения больных.

Как показывает клиническая практика, большинство инфекционных осложнений после операций на органах брюшной полости и малого таза обусловлены поливалентной микрофлорой, как правило, аэробной и анаэробной. В большинстве наблюдений она также является источником нозокомиальных инфекций. Это необходимо учитывать при разработке стратегии периоперационной антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии.

В настоящее время высокая резистентность возбудителей инфекций к антибиотикам все чаще заставляет специалистов говорить о недостатках новых антимикробных препаратов, способных успешно ее преодолеть и, тем самым, повысить эффективность антибактериальной терапии.

Эволюция антимикробных препаратов часто сопровождается не только повышением способности их последующих поколений к преодолению резистентности возбудителей, но и расширением спектра антимикробной активности.

В связи с этим назначение "классических" антимикробных препаратов, обладающих относительно узким спектром активности, тем не менее, включающих большинство этиологически значимых в определенной клинической ситуации патогенов, может быть обоснованным как с точки зрения эффективности, так и наличия на рынке качественных и недорогих генериков [3].

В терапии и профилактике хирургических абдоминальных инфекций одним из приоритетных направлений является применение фторхинолонов — группы лекарственных веществ, обладающих выраженной противомикробной активностью, которые широко применяют в медицине в качестве препаратов широкого спектра действия.

По механизму действия (ингибирование фермента ДНК-гиразы микроорганизмов с нарушением репликации ДНК и синтеза их клеточных белков) фторхинолоны принципиально отличаются от других антибактериальных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Одним из наиболее эффективных фторхинолонов является моксифлоксацин и его отечественный аналог максидин — препарат широкого спектра действия, обладающий хорошей переносимостью и низкой токсичностью, бактерицидным действием, имеющий продолжительный период полувыведения. Благодаря этим качествам он хорошо зарекомендовал себя для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Моксифлоксацин — антибактериальный препарат с высокой эффективностью, относящийся к новому поколению фторхинолонов. Он характеризуется более высокой, по сравнению с другими фторхинолонами (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, гатифлоксацин), активностью. Он также активен в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая возбудителей внутрибольничной пневмонии, его назначают при обострении хронического бронхита, синусите, инфекциях кожи, мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях.

В течение многих лет "золотым стандартом" фторхинолонов II поколения считали ципрофлоксацин, который обладал выраженной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Недостатком ципрофлоксацина, как и всех препаратов этого поколения, является низкая активность в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и анаэробных возбудителей. Эти недостатки учтены и успешно преодолены при разработке фторхинолонов IV поколения, одним из которых является моксифлоксацин.

Изолированно и в качестве компонента комбинированной терапии препарат с успехом применяют при интраабдоминальных инфекциях, а также воспалительных заболеваниях органов малого таза. Несомненным преимуществом моксифлоксацина является возможность его назначения при нозокомиальных инфекциях дыхательных путей.

Поскольку интраабдоминальные инфекции в настоящее время являются причиной высокой смертности больных, антибактериальную терапию таких больных следует начинать немедленно, в первые 2–4 сут лечения (до получения данных о видах микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам) она является эмпирической, поэтому назначают препараты, эффективные в отношении микрофлоры, как правило, наиболее часто выявляемой при интраабдоминальных инфекциях (грамотрицательные микроорганизмы кишечной группы, грамположительные кокки, кишечные анаэробы).

С. Е. Edmiston и соавторы (2004) в течение 3 лет изучали чувствительность к моксифлоксацину 350 штаммов аэробных и 550 штаммов анаэробных возбудителей, выявленных у пациентов хирургических стационаров при интраабдоминальной инфекции и синдроме диабетической стопы, и сравнивали ее с таковой к другим фторхинолонам (ципрофлоксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину), а также препаратам других групп (имипенему, пиперациллину/тазобактаму, клиндамицину, метронидазолу). При этом установлена высокая активность моксифлоксацина в отношении метициллин — чувствительных штаммов *S. aureus*, *Streptococcus* spp. (95–97%), умеренная — в отношении метициллин — резистентных штаммов *S. aureus*, *E. faecalis*. Аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.) были чувствительны к этому препарату в 90,8% наблюдений, анаэробные (грамположительные и грамотрицательные) — в 90–100%. По степени антианаэробной активности моксифлоксацин сопоставим с клиндамицином и имипенемом. В проспективном клиническом исследовании R. Wacke (2004) изучено проникновение моксифлоксацина в ткань поджелудочной железы после его однократного введения в дозе 400 мг у 40 пациентов с хроническим панкреатитом или карциномой поджелудочной железы в целях профилактики интра- и послеоперационных осложнений. Образцы крови исследовали через 1,7, 3,7 и 5,3 ч после введения препарата, ткань поджелудочной железы — через 3,7 и 5,3 ч. Концентрацию препарата в крови определяли методом высокоэффективной хроматографии. В изученные сроки наблюдения концентрация моксифлоксацина в крови составила в среднем соответственно (1,4 ± 0,8), (1,2 ± 0,6) и (1,0 ± 0,5) мг/мл. Соответствующая концентрация препарата в ткани поджелу-

### Вмешательства, выполненные у обследованных больных

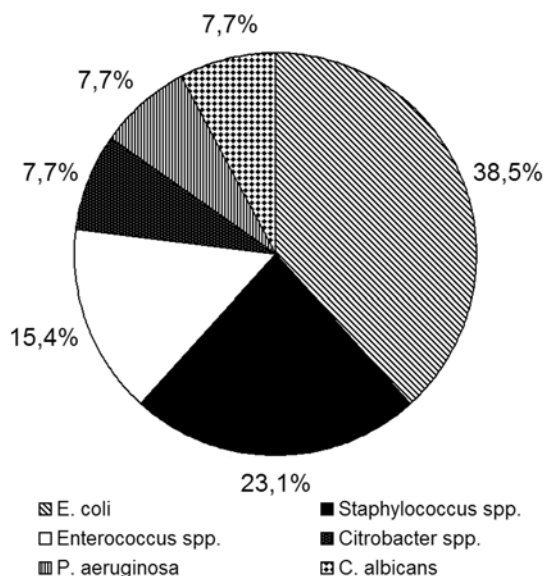
Операция	Число больных
ЛХЭ по поводу холецистита	
флегмонозного	11
гангренозного	4
ЛХЭ, наружное дренирование ОЖП	1
ЛХЭ, лапароскопическая холедохолитотомия, наружное дренирование ОЖП	3
ЛХЭ, лапароскопическое удаление нагноившей кисты яичника	3
Высокая гепатикоюностомия при стриктуре желчных протоков	6
Всего ...	28

Примечание. ОЖП – общий желчный проток.

дочной железы через 3,7 ч существенно превышала таковую в сыворотке. Концентрация моксифлоксацина в поджелудочной железе, по крайней мере, в течение 5 ч превышала МПК<sub>90</sub> в отношении *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *S. aureus* [3].

Представленные данные подтверждают целесообразность использования моксифлоксацина в терапии тяжелых микстинфекций.

В экспериментальных и клинических исследованиях получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза [3]. Так, К.Е. Aldridge и соавторы (1997) установили, что активность препарата *in vitro* в отношении анаэробных микроорганизмов в 16 раз превышала таковую широко применяемых антибиотиков, в частности, ципрофлоксацина, офлоксацина,



Микрофлора, выделенная до начала антибактериальной терапии.

цефокситина, и была сопоставима с таковой имипенема/циластатина [4].

В клиническом исследовании М. J. Heystek и соавторов [5] эффективность моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза была сопоставима с таковой при комбинированном применении ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг дважды в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 сут. Клинический эффект достигнут соответственно у 96,6 и 98% больных, а антимикробная эффективность моксифлоксацина превышала таковую комбинированной терапии – соответственно 92,5 и 88,2%.

Моксифлоксацин в виде его отечественного аналога (генерика) максидина в дозе 400 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–4 сут применяли у 6 больных после реконструктивных операций на желчевыводящих путях, а также у 22 – после лапароскопической (ЛХЭ) холецистэктомии по поводу деструктивных форм острого холецистита, холангита и сопутствующего кистозного поражения яичников с абсцедированием (см. таблицу).

Продолжительность применения максидина 5 – 10 сут (в среднем 7,5 сут), отчетливый эффект в виде устранения болевого синдрома, нормализации температуры тела и анализов крови, улучшения общего состояния пациентов отмечен с 3–х суток лечения. Эффект не достигнут у 2 больных после ЛХЭ, выполненной по поводу деструктивных форм острого холецистита, им назначены другие антибиотики с учетом данных антибиограммы.

Из 19 больных, у которых интраоперационно взяты желчь из желчного пузыря, желчных протоков и содержимое брюшной полости, возбудители выявлены у 15 (84,4%) больных (см. рисунок), у 4 (15,6%), несмотря на наличие клинических признаков инфекции, результаты микробиологического исследования отрицательные.

Таким образом, высокая чувствительность микроорганизмов к максидину, благоприятный фармакокинетический профиль, возможность воздействия на анаэробную и аэробную микрофлору, хорошая биодоступность позволяют считать его препаратом выбора в лечении хирургических заболеваний органов гепатобилиарной зоны, а также профилактике послеоперационных осложнений.

Важным преимуществом моксифлоксацина является удобство применения (1 раз в сутки) и эффективность использования в качестве монотерапии, что позволяет существенно уменьшить затраты на лечение. Отечественная компания ЮРИЯ–ФАРМ, которая сегодня является первым и единственным в Украине производителем инфузионных растворов, имеющим сертификат GMP, выпустила моксифлоксацин (Мак-

сицин®) в виде концентрата для приготовления раствора для инфузии по доступной цене, который, по нашим данным, можно с успехом применять для лечения и профилактики инфекционных осложнений после операций на органах гепатобилиарной зоны, а также симультанных лапароскопических операций на органах билиарного тракта и при кистозном поражении органов малого таза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамчур В. Й. Антибактеріальна терапія та профілактика в хірургії / В. Й. Мамчур, В. У. Десятерик, О. В. Котов. — Кривий Ріг, 2012. — 110 с.
2. Страчунский Л. С. Моксифлоксацин—фторхинолон нового поколения с широким спектром активности / Л. С. Страчунский, В. А. Кречиков // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 243 — 259.
3. Мішалов В. Г. Результати антибіотикопрофілактики та антибіотикотерапії ципрофлоксацином у хворих з гострим калькульозним холециститом і апендицитом / В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, Є. С. Заводовський // Хірургія України. — 2011. — № 4. — С. 93 — 98.
4. 12-8039, a new 8-methoxyquinolone: comparative in vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria / A. MacGowan, K. Bowker, H. Hoil [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — Vol. 40. — P. 503 — 509.
5. Efficacy and safety of moxifloxacin vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID) / M. Heystek, M. Tellarini, H. Schmitz, C. Krasemann // Ibid. — 1999. — Vol. 44, Suppl. A. — P. 143.

