



УДК 615.281+616.366-002+616.361-002



СТЕПАНОВ Ю.М., СКИРДА І.Ю., ГЛАДУН В.М.
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ХОЛАНГІТУ (ЗА ТОКІЙСЬКИМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ, 2013)

Резюме. Жовчнокам'яна хвороба та запальні захворювання жовчних шляхів становлять серйозну проблему в галузі охорони здоров'я в розвинених країнах. Гострий холецистит є третьою з основних причин екстреної госпіталізації в хірургічне відділення, і з віком його частота збільшується. Гострий холецистит визначається як гостре запалення жовчного міхура, що часто спостерігається за наявністю жовчних каменів. Методи лікування гострого холециститу варіюють в різних медичних центрах по всьому світу. У деяких лікарнях, в основному в США, найбільш поширеним методом лікування є рання лапароскопічна холецистектомія протягом 72 годин від появи симптомів або госпіталізації. Проте у Великобританії та багатьох інших центрах Європи лікування гострого холециститу є консервативним (голод, внутрішньовенне введення рідини та антибіотики), у цьому випадку лапароскопічна холецистектомія відкладається. Причини затримки операції різняться між установами і базуються на припущенні про зниження ускладнень під час хірургічного втручання, даних про наявність місць та графіка виконання операцій, витрат та політиці лікарні. Протягом багатьох років цей підхід показав відносно низьку частоту ускладнень, в основному тих, що стосуються травми жовчних протоків, — < 1 %. Але сучасні підходи, що засновані на принципах доказової медицини, довели безпеку й ефективність ранньої лапароскопічної холецистектомії, що аналогічна відстроченій.

Протягом останніх п'яти років було розроблено кілька настанов щодо регулювання інфекції жовчних шляхів. Вони включають у себе кампанію за виживання хворих на сепсис (Surviving Sepsis Campaign, 2008) і рекомендації з лікування складних внутрішньочеревних інфекцій, розроблені Хірургічною асоціацією Північної Америки з інфекцій (Surgical Infection Society — SIS-HC) і Асоціацією інфекційних хвороб Америки (Infectious Diseases Society of America — IDSA) 2010 року. Крім того, були затверджені нові препарати та режими дозування, у тому числі схеми з більш високими дозами для піперациліну/тазобактаму, меропенему, левофлоксацину та дорібаксу. Були з'ясовані проблеми фармакокінетики і фармакодинаміки антибактеріальних препаратів. З моменту виходу Токійських рекомендацій 2007 р. детальніше повідомлялося про появу резистентності до антибактеріальних препаратів серед клінічних штамів ентеробактерій у пацієнтів із позалікарняною внутрішньочеревою інфекцією, що зумовило появу розширеного спектра бета-лактамази (extended-spectrum β -lactamase) і карбапенемів. Нарешті, в оновлених Токійських рекомендаціях 2013 р. були переглянуті діагностичні критерії та ступінь тяжкості гострого холециститу та холангіту відповідно до нової структури антибактеріальної терапії.

Антибактеріальні препарати повинні використовуватися розумно при антимікробній терапії в кожній установі, в області та країні. Недавнє глобальне поширення антибактеріальної резистентності дає підставу для запобігання їй у сучасній практиці. Токійські рекомендації 2013 р. забезпечують практичне керівництво для лікарів і хірургів, які беруть участь в лікуванні позалікарняної та нозокоміальної гострої жовчної інфекції. У цьому питанні залишається багато невизначеного. Безперервний моніторинг місцевої стійкості до антибактеріальних препаратів і подальші дослідження при гострому холециститі та холангіті мають бути виправданими.

© Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Гладун В.М., 2015
© «Гастроентерологія», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

Жовчнокам'яна хвороба та запальні захворювання жовчних шляхів становлять серйозну проблему в галузі охорони здоров'я в розвинених країнах. Гострий холецистит є третьою з основних причин екстреної госпіталізації в хірургічне відділення, і з віком його частота збільшується [1]. Гострий холецистит визначається як гостре запалення жовчного міхура, що часто спостерігається за наявності жовчних каменів. Методи лікування гострого холециститу варіюють в різних медичних центрах по всьому світу. У деяких лікарнях, в основному в США, найбільш поширеним методом лікування є рання лапароскопічна холецистектомія протягом 72 годин від появи симптомів або госпіталізації. Проте у Великобританії та багатьох інших центрах Європи лікування гострого холециститу є консервативним (голод, внутрішньовенне введення рідини та антибіотики), у цьому випадку лапароскопічна холецистектомія відкладається. Причини затримки операції різняться між установами і базуються на припущенні про зниження ускладнень під час хірургічного втручання, даних про наявність місць та графіка виконання операцій, витратах і політиці лікарні. Протягом багатьох років цей підхід показав відносно низьку частоту ускладнень, в основному тих, що стосуються травми жовчних протоків, — < 1 %. Але сучасні підходи, що засновані на принципах доказової медицини, довели безпеку й ефективність ранньої лапароскопічної холецистектомії, що аналогічна відстроченій [2].

Гострий холангіт визначають як хворобливий стан, що супроводжується гострим запаленням і інфекцією в жовчних протоках. Гострий холангіт виникає в результаті обструкції шляхів жовчного тракту (холестаза) і бактеріального росту в жовчі (жовчні інфекції). Якщо в гострій фазі не надана належна медична допомога, тяжкий гострий холангіт може призвести до ранньої смерті. Саме тому даний стан вимагає відповідного лікування в гострому періоді. Показники смертності від гострого холангіту варіюють від 2,5 до 65 % [3].

Лікування пацієнтів із гострим холециститом та холангітом складне та значною мірою зумовлене об'єктивними труднощами: 60–80 % хворих — пацієнти літнього та старечого віку [4], більше ніж 60 % — із деструктивними й ускладненими формами захворювання [5], 40–60 % — мають супутню патологію, нерідко в стадії суб- та декомпенсації, більше ніж 30 % — госпіталізують в пізні строки від початку захворювання. Все це позначається на результатах лікування: летальність у пацієнтів із деструктивними й ускладненими формами гострого холециститу може досягати 8–10 %, а в групі літнього та старечого віку — 40 % [6]. Завдяки впровадженню в клінічну практику об'єктивних методів діагностики та малотравматичних втручань досягнуто певне поліпшення результатів лікування гострого холециститу та холангіту. На сьогодні сформульований чіткий підхід до антибактеріальної терапії даної патології.

Гострий холецистит і холангіт можуть мати різні ступені тяжкості, починаючи від легких випадків, що потребують лише перорального прийому антибактері-

альних препаратів, а при гострому холециститі навіть без антибактеріальних препаратів можливо досягти виліковування, і закінчуючи тяжкими випадками з розвитком жовчного перитоніту, сепсису. Лікування антибіотиками пов'язано з побічними ефектами, витратами і, що найважливіше, з неминучим розвитком бактеріальної резистентності до лікарських засобів, тому діагностика мікробних культур повинна бути виконана шляхом збору жовчі для виявлення як аеробних, так і анаеробних мікроорганізмів. При призначенні емпіричної терапії необхідно дотримуватися таких положень: при виборі антимікробних препаратів слід враховувати антибактеріальну активність препаратів проти потенційних збудників, ступінь тяжкості гострого холециститу та холангіту, анамнез пацієнта стосовно антимікробної терапії та дані антибіотикограми. Коли збудники ідентифіковані, протимікробна терапія повинна бути змінена з урахуванням більш вузького спектра антимікробного агента на основі видів і результатів тестування чутливості.

Мета: вивчити світовий та вітчизняний досвід із питання застосування антибактеріальної терапії при гострому холециститі та холангіті.

Методи: інформаційний пошук джерел (результатів клінічних досліджень, систематичних оглядів, мета-аналізів, клінічних настанов) проводився в The Cochrane Collaboration (The Cochrane Database of Systematic Reviews — CDSR), базі MedLine, що обслуговується Американською національною медичною бібліотекою (US National Library of Medicine — NLM), та деяких інших до жовтня 2014 р. Для аналізу були відібрані 4 клінічні настанови:

1. TG7: Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis.
2. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis.
3. Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America (SIS-IDSA).
4. World Society of Emergency Surgery (WSES).

Результати

Токійські рекомендації 2007 року (TP07) — це перші клінічні практичні керівництва у світі з лікування гострого холециститу та холангіту. TP07 істотно впливали на медичну допомогу при жовчних інфекціях у всьому світі. TP07 визначили критерії діагностики та оцінки тяжкості гострого холециститу та холангіту. У рекомендації були додані нові докази, нові ідеї з клінічної практики стосовно насамперед антибактеріальної терапії, а також методів постановки жовчного дренажу, вказана роль хірургічного втручання.

Концепція та методологія лікування гострого холециститу та холангіту була представлена й обговорена як інструмент для ефективного розвитку і впровадження рекомендацій в клінічну практику з використанням системи доказів GRADE, оцінки та концепції рівнів рекомендацій. TP07 продемонстрували поліпшені прогнози внутрішньолікарняної летальності серед пацієнтів, які піддаються лікуванню, з високим ступенем

дотримання деталей рекомендації за класами А і В порівняно з пацієнтами з низьким ступенем цих вимог. Це свідчить про важливість підготовки чітких рекомендацій, що застосовуються в лікуванні. У TP07 на ту пору не було підготовлених комплексів лікування. В оновлених Токійських рекомендаціях 2013 (TP13) прийнято комплекси з лікування гострого холецистити та холангіту. Лікування подано в доступній і нескладній формі для виконання та контролю.

Гострий холецистит і холангіт загалом створюють умови, що можуть призвести до прогресуючої тяжкої інфекції, зокрема, в ослаблених пацієнтів. Основна мета антибактеріальної терапії при гострому холециститі та холангіті — це обмеження системної септичної реакції та місцевого запалення для того, щоб хірургічним шляхом забезпечити локалізацію інфекції в поверхневих ранах, фасціях або органах і щоб запобігти утворенню внутрішньопечінкових абсцесів [7].

Роль антибактеріальної терапії в широкому діапазоні захворювань, більш вагома при гострому холециститі, змінюється залежно від тяжкості. Зрозуміло, що при легкій та середній тяжкості бактерії відіграють важливу роль. У цих хворих антимікробна терапія — краща профілактика прогресування інфекції. В інших випадках із клінічними даними системної запальної відповіді антибактеріальна терапія є обов'язковою і лікування може знадобитися до видалення жовчного міхура. При гострому холангіті постановка біліарного дренажу визнана як основна терапія задовго до початку введення антибактеріальних препаратів [7]. Спочатку Voeu і Way [8] установили, що антибактеріальна терапія дозволяє затримати оперативне втручання до стабілізації стану пацієнтів. При проведенні ретроспективного аналізу з 99 пацієнтами з гострим холангітом 53 % пацієнтів добре реагували на антимікробну терапію, тому замість термінового оперування був обраний даний метод.

Протягом останніх п'яти років було розроблено кілька настанов щодо регулювання інфекції жовчних шляхів. Вони включають у себе кампанію з виживання хворих на сепсис (Surviving Sepsis Campaign, 2008) [9] і рекомендації з лікування складних внутрішньочеревних інфекцій, розроблених Хірургічною асоціацією Північної Америки з інфекцій (Surgical Infection Society — SIS-NC) і Асоціацією інфекційних хвороб Америки (Infectious Diseases Society of America — IDSA) 2010 року [10]. Крім того, були затверджені нові препарати та режими дозування, у тому числі схеми з більш високими дозами для піперациліну/тазобактаму, меропенему, левофлоксацину та дорібаксу. Були з'ясовані проблеми фармакокінетики і фармакодинаміки антибактеріальних препаратів [11]. З моменту виходу TP07 детальніше повідомлялося [12] про появу резистентності до антибактеріальних препаратів серед клінічних штамів ентеробактерій у пацієнтів із позалікарняною внутрішньочеревною інфекцією, що зумовило появу розширеного спектра бета-лактамази (extended-spectrum β -lactamase — ESBL) і карбапенемів

(наприклад, метало-бета-лактамази і неметало-бета-лактамази) [13, 14]. Нарешті, в оновлених TP13 були переглянуті діагностичні критерії та ступінь тяжкості гострого холецистити і холангіту відповідно до нової структури антибактеріальної терапії.

У TP13 розглядаються нові теми. Таким чином, розроблені конкретні рекомендації з антибактеріальної терапії нозокоміальних жовчних інфекцій. Це було зумовлене збільшенням числа літніх пацієнтів із супутніми патологіями, які в минулому піддавалися лікуванню антибіотиками і які мають небезпеку розвитку стійких до антибіотиків мікроорганізмів [15]. Крім того, виключені препарати, що більше не рекомендовані SISNA/IDSA 2010. Також в TP13 розглянуто питання антибіотикопрофілактики при вибірковій ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії (ЕРХПГ).

Бактерії, що зазвичай зустрічаються в жовчних шляхах, добре відомі і наведені в табл. 1 і 2. Антибактеріальна терапія значною мірою залежить від даних місцевої антимікробної сприйнятливості. Список препаратів, включених до рекомендацій, може бути модифікований залежно від даних антибіотикограми.

Була переглянута структура рекомендації з вибору антибактеріальних препаратів. Протимікробні засоби початкової терапії (емпіричної терапії або передбачуваної терапії) розроблені для різного ступеня тяжкості інфекції жовчних шляхів. У табл. 3 наведені антимікробні препарати, що рекомендовані для лікування пацієнтів із холециститом і холангітом.

Таблиця 1 — Загальні мікроорганізми, виділені з культури жовчі в пацієнтів із гострою біліарною інфекцією

Ізольовані мікроорганізми з культури жовчі	Пропорції ізольованих організмів (%)
Грамнегативні організми	
<i>Escherichia coli</i>	31–44
<i>Klebsiella</i> spp.	9–20
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,5–19
<i>Enterobacter</i> spp.	5–9
<i>Acinetobacter</i> spp.	–
<i>Citrobacter</i> spp.	–
Грампозитивні організми	
Ентерококи	3–34
Стрептококи	2–10
Стафілококи	0 ^a
Анаероби	4–20
Інші	–

Примітка. Дані взяті з літератури [16]: ^a — **недавні дослідження Salvador та ін. [16] повідомили про відсутність бактеріємії в культурі жовчі, тоді як дослідження Sung і співавт. [15] вказують на бактеріємію в культурі крові в 3,6 % випадків при гострій біліарній інфекції, до того ж позалікарняні причини бактеріємії становлять 2 % і причини, пов'язані з охороною здоров'я, — 4 %.**

Виявлення збудника(-ів) є важливим кроком у лікуванні гострої жовчної інфекції. За даними літератури, позитивні результати культури жовчі коливаються в межах від 59 до 93 % для гострого холангіту [11, 16], а культури жовчі або жовчного міхура при гострому холециститі — від 29 до 54 % (як попередн.). У недавньому дослідженні з використанням діагностичної класифікації TP07 позитивні дані культури жовчі серед пацієнтів із холангітом становили 67 % (66 із 98 пацієнтів) і 33 % (32 із 98) — без холангіту [16]. Забір матеріалу загальної жовчної протоки має бути зроблений у всіх випадках підозри на холангіт. З іншого боку, у попередніх дослідженнях позитивні дані культури крові у хворих із гострим холангітом коливалися від 21 до 71 % [11]. При гострому холециститі переважання позитивних результатів культур крові становить менше число, ніж при гострому холангіті, але в останні два десятиліття повідомлено про діапазони від 7,7 до 15,8 % [19]. Існує недолік вивчення клінічних випробувань вигідності посіву крові у хворих із гострою інфекцією жовчних шляхів. Більшість даних посівів виявляють бактеріємічні штами (табл. 2) мікроорганізмів, що не призводять до розвитку ендокартиту або формування біліарного абсцесу. Тому TP13 рекомендують проводити посіви тільки при високому ступені тяжкості інфекції, коли подібні результати можуть потребувати зміни в терапії [9]. Посів крові зазвичай не рекомендується для I ступеня тяжкості при позаликарняному гострому холециститі (рівень D). Рекомендації SIS-NA/IDSA 2010 були спрямовані проти шаблонних посівів крові для позаликарняних

Таблиця 2 — Загальні штами мікроорганізмів при інфекції жовчних шляхів у хворих із бактеріємією залежно від причин

Ізольовані мікроорганізми з культури жовчі	Пропорції ізольованих організмів (%)	
	Позаликарняні інфекції ^a	Інфекції, пов'язані з системою охорони здоров'я ^b
Грамнегативні організми		
<i>Escherichia coli</i>	35–62	23
<i>Klebsiella</i> spp.	12–28	16
<i>Pseudomonas</i> spp.	4–14	17
<i>Enterobacter</i> spp.	2–7	7
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	7
<i>Citrobacter</i> spp.	2–6	5
Грампозитивні організми		
Ентерококи	10–23	20
Стрептококи	6–9	5
Стафілококи	2	4
Анаероби	1	2
Інші	17	11

Примітки: ^a — дані взяті з [17, 18];
^b — дані взяті з [15].

внутрішньочеревних інфекцій, відтоді результати лікування не змінилися. У недавньому ретроспективному дослідженні були отримані 1062 культури крові в пацієнтів відділення невідкладної допомоги, із яких 92 (9 %) були позитивними. Серед позитивної культури крові 52 (5 %) були істинно позитивні та тільки 18 (1,6 %) — у результаті зміненого лікування [20]. Є кілька факторів, що необхідно враховувати при виборі емпіричних антимікробних препаратів. До них відносяться: цільові мікроорганізми, місцева епідеміологія і сприйнятливість до антибіотиків (антибіотикограма), характеристики препаратів, такі як фармакокінетика і фармакодинаміка, токсичність, враховують функції нирок і печінки, дані анамнезу про алергію й інші побічні ефекти антимікробних препаратів [11, с. 83-90]. Вивчення анамнезу застосування протимікробних препаратів є важливим, тому що проведена антибактеріальна терапія протягом останніх 6 місяців значно збільшує ризик розвитку резистентності серед ізольованих мікроорганізмів.

Перед дозуванням антимікробних препаратів потрібно оцінити функцію нирок за найбільш часто використовуваним рівнянням: креатинін сироватки = $(140 - \text{вік}) \cdot (\text{оптимальна маса тіла (кг)}) / 72 \times \text{креатинін сироватки (мг/дл)}$ [21]. Індивідуальні дози при зміненій функції нирок і печінки наведені в кількох недавніх публікаціях [22]. Якщо існують проблеми, рекомендується консультація клінічного фармацевта.

Що стосується термінів лікування, то його слід почати як тільки з'явиться підозра на діагноз жовчної інфекції. Для пацієнтів із септичним шоком протимікробні препарати слід призначати протягом 1 години після обстеження. Для інших пацієнтів — протягом 4 годин з урахуванням витрати часу на отримання остаточних діагностичних досліджень до початку антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія обов'язково повинна бути розпочата до проведення оперативного лікування (черезшкірна, ендоскопічна або відкрита холецистектомія). Крім того, антимікробна терапія доречна при наявності жовчно-кишкового анастомозу (рівень C) [10].

У TP13 наведені дані стосовно вибору нових антимікробних препаратів. Так, у декількох рандомізованих дослідженнях був вивчений моксифлоксацин при внутрішньочеревній інфекції. Показано, що моксифлоксацин є безпечним, добре переноситься та не поступається таким препаратам, як цефтріаксон у комбінації з метронідазолом або піперацилін/тазобактам, як наступна схема після амоксициліну/клавуланової кислоти [23]. Дане дослідження було проведене до появи усередненої резистентності бета-лактамази розширеного спектра (ESBL) [24]. Є деякі дані, зокрема стосовно лікування гострого холециститу та холангіту, про збільшення стійкості форм кишкової палички та інших спільних *Enterobacteriaceae* (ентеробактерій) до фторхінолонів [15].

Тигециклін (Tigecycline) перебував у стадії клінічних випробувань для затвердження під час підго-

товки рекомендації і тепер схвалений для клінічного використання в Японії. Тигециклін має в пробірці активність щодо широкого спектра клінічно значущих грампозитивних і грамнегативних бактерій. Вони включають в себе множинну лікарську стійкість грампозитивних коків, таких як метицилінрезистентний золотистий стафілокок і ванкоміцинрезистентний *Enterococcus* spp. Тигециклін неактивний стосовно синьогнійної палички. Він був досліджений при інфекціях шкіри, м'яких тканин і складних вну-

трішньокишкових інфекціях. Тигециклін викликає нудоту та блювоту приблизно в 10–20 % пацієнтів залежно від дози. Це обмежує дозу, що може регулярно застосовуватися, і, таким чином, для даного препарату відводиться лише другорядна роль серед інших класів антимікробних препаратів у разі незвичайних патогенів або алергій. Останні метааналізи показали підвищений рівень смертності та відмову від використання препарату при лікуванні в рандомізованих дослідженнях [25].

Таблиця 3 — Рекомендації з використання антибактеріальної терапії при гострій біліарній інфекції

Антибак-теріальні препарати	Позалікарняні біліарні інфекції				Біліарні інфекції, що пов'язані з охороною здоров'я
	Ступінь тяжкості I		Ступінь II	Ступінь III ^e	
	Холангіт	Холецистит	Холангіт та холецистит	Холангіт та холецистит	Холангіт та холецистит, що пов'язані з охороною здоров'я
Терапія, що заснована на пеніциліні	Ампіцилін/сульбактам ^b не рекомендовані без аміноглікозиду	Ампіцилін/сульбактам ^b не рекомендовані без аміноглікозиду	Піперацилін/тазобактам	Піперацилін/тазобактам	Піперацилін/тазобактам
Терпія, що заснована на цефалоспорині	Цефазолін ^a , або цефотіам ^a , або цефуроксим, або цефтріаксон, або цефотаксим + метронідазол ^d	Цефазолін ^a , або цефотіам ^a , або цефуроксим, або цефтріаксон, або цефотаксим + метронідазол ^d	Цефтріаксон, або цефотаксим, або цефепім, або цефозопран, або цефтазидим + метронідазол ^d	Цефепім, або цефтазидим, або цефозопран + метронідазол ^d	Цефепім, або цефтазидим, або цефозопран + метронідазол ^d
	Цефметазол ^a , цефокситин ^a , фломоксеф ^a , цефоперазон/сульбактам	Цефметазол ^a , цефокситин ^a , фломоксеф ^a , цефоперазон/сульбактам	Цефоперазон/сульбактам		
Терапія, що заснована на карбапенемі	Ертапенем	Ертапенем	Ертапенем	Іміпенем/циластатин, меропенем, дорипенем, ертапенем	Іміпенем/циластатин, меропенем, дорипенем, ертапенем
Терапія, що заснована на монобактамі				Азтреонам + метронідазол ^c	Азтреонам + метронідазол ^d
Терапія, що заснована на флюороквінолоні	Ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або пазуфлоксацин + метронідазол ^d	Ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або пазуфлоксацин + метронідазол ^d	Ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або пазуфлоксацин + метронідазол ^c		
	Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	Моксифлоксацин		

Примітки: ^a — необхідні до розгляду шаблони сприйнятливості місцевої антибактеріальної терапії (антибіограми); ^b — ампіцилін/сульбактам діють менш активно проти *Escherichia coli* (кишкової палички). Ці дані взяті з північноамериканських рекомендацій [6]; ^c — використання флюороквінолону рекомендоване, якщо сприйняття культури ізолятів відоме або в пацієнта алергія на бета-лактами. Багато бета-лактамази розширеного спектра, ті, що виробляють грам-негативні ізоляти, є резистентними до флюороквінолону; ^d — антианаеробна терапія, що включає використання метронідазолу, тинідазолу або кліндаміцину, є виправданою в разі жовчно-кишкового анастомозу. Мають достатню активність у цьому випадку: карбапенеми, піперацилін/тазобактам, ампіцилін/сульбактам, цефметазол, цефокситин, фломоксеф або цефоперазон/сульбактам; ^e — ванкоміцин рекомендується для охоплення ентерококів у разі виникнення 3 позалікарняних інфекцій при гострому холангіті та холециститі та в разі появи біліарних інфекцій, пов'язаних з охороною здоров'я. Лінезолід або даптоміцин рекомендовані, якщо відомі резистентні до ванкоміцину ентерококи, що колонізують пацієнта.

Протимікробні засоби, що підходять для використання в лікуванні позалікарняних гострого холецистититу та холангіту згідно з TP13

У табл. 3 наведені антимікробні рекомендації. До 2005 року не існувало рандомізованих клінічних випробувань антибактеріальної терапії для позалікарняного гострого холецистититу і/або гострого холангіту. У всьому світі було всього кілька доповідей про клінічні штами з терапевтичною стійкістю до внутрішньочеревних інфекцій і, зокрема, до жовчних інфекцій. Використання тяжкості захворювання як показника антимікробного вибору препарату було відкрито поставлено під сумнів збільшенням числа ESBL, що продукують *E.coli* і *Klebsiella*. Ці організми чутливі до цефалоспоринів, похідних пеніциліну, фторхінолонів. Попередні рекомендації вказують, що якщо більше ніж 10–20 % штамів кишкової палички є стійкими, то емпіричне покриття для цих організмів має бути до того часу, поки інформація сприйнятливості покаже чутливість до вузьких спектрів препаратів. Карбапенеми, піперацилін/тазобактам, тигециклін або амікацин також можуть бути використані для лікування цих штамів [10].

Для III ступеня тяжкості позалікарняних гострого холецистититу та холангіту препарати антисиньогнійної спрямованості рекомендують як початкову терапію (емпірична терапія) до визначення збудників. Синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) спостерігається приблизно в 20 % випадках [15] і є відомим небезпечним патогеном. Відмова від емпіричного антибактеріального лікування цих хворих у критичному стані може призвести до збільшення рівня смертності. *Enterococcus* spp. є ще одним важливим патогеном для розгляду в пацієнтів із позалікарняними гострим холециститом і холангітом III ступеня тяжкості. Ванкоміцин рекомендується для покриття *Enterococcus* spp. у пацієнтів із III ступенем тяжкості позалікарняного гострого холецистититу і/або холангіту до отримання результатів посіву. Ампіцилін може бути використаний, якщо виділені штами *Enterococcus* spp. чутливі до ампіциліну. Ампіцилін охоплює більшість штамів *Enterococcus* spp. Для *E.faecium* ванкоміцин є вибірковим препаратом в емпіричній терапії. Однак у багатьох лікарнях ванкоміцинрезистентні *Enterococcus* spp., такі як *E.faecium* і *E.faecalis*, є важливою причиною інфекції. Усунення цих організмів вимагає застосування або лінезоліду, або даптоміцину. Хірурги та інші лікарі, які приймають рішення про тактику лікування пацієнтів з інфекціями, пов'язаними з охороною здоров'я, повинні бути інформовані про частоту цих штамів у лікарні. Стосовно ізолюваних анаеробів, таких як анаероби групи *Bacteroides fragilis*, емпіричне лікування проводиться при наявності жовчно-кишкового анастомозу (рівень C) [6].

Для I і II ступенів тяжкості позалікарняних холецистититу та холангіту в табл. 3 показані препарати,

що рекомендовані до використання. Слід зазначити, що внутрішньовенне введення метронідазолу не було схвалено в Японії. У результаті кліндаміцину є однією з альтернатив у випадках, коли внутрішньовенне введення метронідазолу неможливо. Стійкість кліндаміцину до *Bacteroides* spp. є значною, і подальше його використання не рекомендується при інших інтраабдомінальних інфекціях. Цефокситин, цефметазол, фломоксеф і цефоперазон/сульбактам є препаратами цефалоспоринів, що діють проти *Bacteroides* spp. Цефокситин не схвалений у рекомендаціях SIS-NA/IDSA 2010 у зв'язку з високою поширеністю резистентності серед *Bacteroides* spp. [10]. При виборі емпіричної терапії особливу увагу приділяють наявності лікарських препаратів, а також місцевим результатами сприйнятливості.

У табл. 4 наведені антибактеріальні препарати з високою резистентністю серед *Enterobacteriaceae*. Ампіцилін/сульбактам є одним із найбільш часто використовуваних засобів при інтраабдомінальних інфекціях. Проте дія ампіциліну/сульбактаму щодо кишкової палички з або без ESBL зменшується до рівня, що не є допустимим для використання. У TP13 ампіцилін/сульбактам не рекомендують призначати як емпіричну терапію, якщо місцева сприйнятливості < 80 %. Треба розумно використовувати ампіцилін/сульбактам як остаточну терапію, коли доведена сприйнятливості цього препарату. Ампіцилін/сульбактам призначають, якщо аміноглікозиди поєднують і до отримання результатів тестування на чутливість.

Використання флуороквінолону рекомендується тільки в тому разі, якщо відома сприйнятливості культурних штамів із зростаючою антимікробною стійкістю. Цей препарат також може бути використаний як альтернативний засіб для пацієнтів із бета-лактамами алергіями.

Таблиця 4 — Антибактеріальні препарати з високою резистентністю серед *Enterobacteriaceae*

Клас антибіотиків	Антибактеріальні препарати
Пеніцилін	Ампіцилін/сульбактам
Цефалоспорини	Цефазолін
	Цефуросим
	Цефотіам
	Цефокситин
	Цефметазол
	Фломоксеф
Флуороквінолони	Цефтріаксон або цефотаксим
	Ципрофлоксацин
	Левофлоксацин
	Моксифлоксацин

Протимікробні засоби, що підходять для використання в лікуванні гострого холециститу та холангіту, пов'язаних з охороною здоров'я

Не існує жодних доказів на підтримку лікарського препарату для лікування нозокоміального гострого холециститу та холангіту. Принципи емпіричної терапії інфекцій, пов'язаних з охороною здоров'я, включають використання препаратів з антисиньогнійною дією до остаточного виявлення збудника. Ця парадигма в цей час розширена за рахунок включення емпіричних покриттів для ESBL, що продукують грамнегативні мікроорганізми на основі місцевих мікробіологічних даних (місцева антибіотикограма). У табл. 3 наведені емпіричні препарати (передбачувана терапія) при гострому холециститі та холангіті, пов'язаними з охороною здоров'я. Ванкоміцин рекомендується для пацієнтів, колонізованих стійкими грамполозитивними бактеріями, такими як золотистий стафілокок і/або *Enterococcus* spp., що резистентні до метициліну, або в разі сумнівів із приводу цієї множинної лікарської резистентності до грамполозитивних мікроорганізмів. Золотистий стафілокок не так часто виявляється при гострій жовчній інфекції, як *Enterococcus* spp. Ванкоміцин-резистентний *Enterococcus* (VRE) повинен бути покритий емпірично лінезолідом або даптоміцином, якщо відома колонізація пацієнта цим мікроорганізмом, якщо попереднє лікування включало ванкоміцин або якщо мікроорганізм поширений в суспільстві. Щодо анаеробів групи *Bacteroides fragilis*, TP13 пропонують покрити ці мікроорганізми емпірично в разі наявності жовчно-кишкового анастомозу (рівень С) [10].

Історично склалося, що властивості проникнення в жовч лікарських препаратів впливають на відбір антибактеріальних препаратів. Однак лабораторні та клінічні дані показують, що в разі обструкції припиняється введення антимікробних препаратів у жовч. Добре сплановані рандомізовані клінічні дослідження, що порівнюють препарати з жовчним проникненням або без нього, необхідні для визначення клінічної до речності та значущості їх у лікуванні гострої жовчної інфекції.

У результаті поширеного використання антибіотиків спостерігається висока стійкість збудників до антимікробних засобів при лікуванні гострого холециститу і холангіту. Тому питання вибору антибіотика при даних станах, пов'язаних з охороною здоров'я, складне. ESBL-продукуючі *E.coli* дуже чутливі до карбапенемів і тигециклінів. У деяких групах тепер розглядається висока несприйнятливості *Klebsiella* spp. і кишкової палички до карбапенемів. Колістин є рятувальним засобом для вищевказаної множинної лікарської несприйнятливості грамнегативних штамів бацил при спалаху хвороби [26]. Але ця речовина є токсичною, дозування є невизначеним, і її використання повинно розпочати-

ся лише після консультації фахівця з інфекційних хвороб.

У рекомендаціях SIS-NA/IDSA 2010 антибактеріальні препарати представлені як емпірична терапія при нозокоміальній внутрішньочеревній інфекції. У рекомендаціях карбапенем, піперацілін/тазобактам, цефтазидим, цефепім у поєднанні (кожен) з метронідазолом були рекомендовані при стійкості до *Pseudomonas*, ESBL-продукуючих *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* та інших грамнегативних бактерій, що становлять менше 20 %. При наявності ESBL-продукуючих ентеробактерій рекомендується приймати карбапенем, піперацілін/тазобактам, аміноглікозиди. Щодо синьогнійної палички, якщо поширеність резистентності до цефтазидиму становить більше ніж 20 %, рекомендують карбапенем, піперацілін/тазобактам і аміноглікозиди. Навіть при такому керівництві вибрати відповідний засіб для антибактеріального лікування часто буває складно.

Згідно з TP13 при лікуванні антибактеріальними препаратами позаликарняного гострого холециститу пропонується:

- При виконанні холецистектомії антимікробну терапію може бути припинено протягом 24 годин, після того як джерело інфекції контролюється (рекомендація 2, рівень С).

- При II або III ступені тяжкості гострого холециститу антибактеріальну терапію слід проводити навіть після холецистектомії (рекомендація 1, рівень D).

- У пацієнтів із перихолецистичним абсцесом або перфорацією жовчного міхура рекомендується антимікробна терапія, як показано в табл. 3. Терапія повинна бути продовжена доти, поки пацієнт стане афебрильним, буде досягнута нормалізація кількості лейкоцитів і будуть відсутні ознаки черевної інфекції (рекомендація 1, рівень D).

- У більшості випадків завдяки холецистектомії видаляється інфекція, але існує мала ймовірність того, що інфіковані тканини залишаються. З огляду на сказане вище немає необхідності в розширенні антимікробної терапії протягом 24 годин.

Після отримання результатів тестування на чутливість причинних мікроорганізмів має бути запропонована специфічна терапія (або остаточна терапія). Цей процес називається деескалація [9]. Препарати, зазначені в табл. 4, безпечні у використанні тільки з доведеною сприйнятливістю.

Тривалість лікування хворих із клінічним і лабораторним позитивним ефектом

Оптимальна тривалість антибактеріальної терапії для позаликарняного та пов'язаного з охороною здоров'я гострого холециститу і холангіту не була встановлена в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Якщо джерело інфекції (наприклад, при обструкції жовчних шляхів) добре контролюється, то немає небезпеки в установленні тривалості терапії. Крім того,

останні технологічні досягнення постановки жовчного дренажу суттєво вплинули на загальну стратегію лікування. У рекомендаціях SIS-NA/IDSA 2010 вказують, що тривалість антибактеріальної терапії для складних внутрішньочеревних інфекцій становить 4–7 днів після встановлення контролю над джерелом інфекції. Оскільки існує дуже мало даних про позаликарняні гострий холецистит і холангіт, для зазначення тривалості антибактеріальної терапії як експертна думка була розроблена табл. 5. При бактеріємії грампозитивними бактеріями, такими як *Enterococcus* spp. і *Streptococcus* spp., доцільно запропонувати антимікробну терапію протягом двох тижнів, тому що відомо, що ці організми викликають інфекційний ендокардит.

Переглянуті антибактеріальні препарати

Пацієнтів із гострим холангітом і холециститом, які можуть перорально приймати ліки, дозволено лікувати пероральною терапією. Пероральні антибактеріальні препарати визначили залежно від моделі сприйнятливості організмів: фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); також можуть бути використані: амоксицилін/клавуланат або цефалоспори. У табл. 6 перераховані широко використовувані пероральні антибактеріальні препарати з високою біологічною придатністю.

Продовжуються дослідження стосовно оптимального профілактичного препарату перед плановою ендоскопічною ретроградною ЕРХПГ. Був виконаний і знайшов практичне використання Кокранівський метааналіз вивчення переваг профілактики антибіотиками при плановій ЕРХПГ [27]. У міжнародних рекомендаціях із профілактики при ендоскопії вказано, що профілактика при ЕРХПГ рекомендується. Як узгоджена думка з рекомендаціями [28] пропонується стандартна схема профілактики для запобігання ін-

фекційному ендокардиту. Режим включає амоксицилін або кліндаміцин перорально чи ампіцилін або цефазолін як внутрішньовенні препарати, ванкоміцин — для пацієнтів із бета-лактамами алергіями, щоб запобігти інфекційному ендокардиту. Однак схеми для запобігання холангіту та бактеріємії внаслідок обструкції жовчного тракту не були включені.

Недавній метааналіз [29] мав суперечливі висновки щодо ефективності профілактичної терапії перед плановою ЕРХПГ. Bai та ін. дійшли висновку, що профілактичні засоби не можуть запобігти холангіту, тоді як перевірка показала, що профілактична антимікробна терапія перед плановою ЕРХПГ знижує частоту бактеріємії (відносний ризик (ВР) — 0,50), холангіту (ВР — 0,54) і панкреатиту (ВР — 0,54). Однак рівень загальної смертності не зменшився після початку проведення профілактики перед плановою ЕРХПГ (ВР — 1,33, довірчий інтервал — 0,32–5,44). У цій рекомендації показано число пацієнтів (n), які потребують лікування для запобігання бактеріємії (n = 11) і холангіту (n = 38). Згідно з даними Cochrane, подальші дослідження необхідні, у тому числі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, щоб установити ефективність профілактики планової ЕРХПГ із низьким ризиком, як і рандомізоване порівняння часу введення профілактики (перед, під час або після ЕРХПГ) і рандомізовані синхронні порівняння антимікробних засобів як профілактичної терапії планової ЕРХПГ [27]. Антибактеріальні препарати, досліджувані при плановій ЕРХПГ: міноциклін перорально, піперацилін, кліндаміцин + гентаміцин, цефуроксим, цефотаксим і цефтазидим [29].

У РГ13 антибактеріальні профілактичні засоби для використання з метою запобігання холангіту або бактеріємії внаслідок обструкції шляхів жовчного тракту надаються на основі узгодженої загальної думки. У табл. 7 перераховані ці агенти. Цефазолін або інші

Таблиця 5 — Рекомендована тривалість антимікробної терапії

Позаликарняні біліарні інфекції				Біліарні інфекції, що пов'язані з охороною здоров'я
Ступінь тяжкості	Ступінь I	Ступінь II		Ступінь III
Діагноз	Холецистит	Холангіт	Холецистит і холангіт	Холецистит і холангіт
Тривалість терапії	Антибактеріальна терапія може бути припинена протягом 24 год після виконання холецистектомії	У разі контрольованого джерела інфекції тривалість становить 4–7 днів. Якщо бактеріємія грампозитивних коків із присутністю ентерококів, стрептококів, то рекомендується мінімальний термін — 2 тижні		
Специфічні умови для розширеної терапії	Якщо при перфорації протягом холецистектомії відзначені емфізематозні зміни, некроз жовчного міхура, то рекомендована тривалість — 4–7 днів	Якщо присутні залишкові камені або обструкції жовчних шляхів, лікування має бути продовжено, поки не будуть вирішені ці анатомічні проблеми		

Таблиця 6 — Представники пероральних протимікробних засобів для лікування позалікарняного та пов'язаного з охороною здоров'я гострого холецистити та холангіту з підтвердженими штамми

Клас антибіотиків	Антибактеріальні препарати
Пеніциліни	Амоксицилін/клавуланова кислота
Цефалоспорины	Цефалексин ± метронідазол ^а
Флюороквінолони	Ципрофлоксацин або левофлоксацин ± метронідазол ^а
	Моксифлоксацин

Примітка. ^а — антианаеробна терапія, що включає використання метронідазолу, тинідазолу, кліндаміцину, є виправданою, якщо присутні жовчнокишкові анастомози.

цефалоспорины вузького спектра можуть бути використані як профілактичні засоби. Цефазолін є одним із препаратів для профілактики інфекційного ендокардиту при ендоскопії та зручним при використанні для запобігання як ендокардиту, так і холангіту. Піперацилін є одним з антисиньогнійних препаратів, що були вивчені як профілактичні засоби при плановій ЕРХПГ. З огляду на виникнення стійкості серед грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі штамів, продукуючих ESBL, у всьому світі рекомендовано використання антисиньогнійних препаратів, таких як піперацилін або піперацилін/сульбактам.

Використання антибіотиків для іригації

Не припиняється інтерес у хірургії до іригації з антимікробними засобами, і це питання нещодавно було розглянуто в рекомендаціях [30]. Автори дійшли висновку, що місцеві антимікробні препарати ефективні при зниженні ранових інфекцій і можуть бути настільки ж ефективними при використанні системних антибактеріальних препаратів. Комбіноване використання системних і місцевих антимікробних препаратів може мати додатковий ефект, але цей ефект зменшується, якщо один і той же препарат використовується для місцевого та системного лікування.

Висновки

1. Антибактеріальні препарати повинні використовуватися розумно при антимікробній терапії в кожній установі, в області та країні.

2. Недавнє глобальне поширення антибактеріальної резистентності дає підставу для запобігання їй у сучасній практиці.

3. ТР13 забезпечують практичне керівництво для лікарів і хірургів, які беруть участь у лікуванні позалікарняної та нозокоміальної гострої жовчної інфекції.

4. У цьому питанні залишається багато невизначеного. Безперервний моніторинг місцевої стійкості до антибактеріальних препаратів і подальші дослідження при гострому холециститі та холангіті мають бути виправданими.

Таблиця 7 — Антибактеріальні профілактичні препарати при плановій ендоскопічній ретроградній панкреатохолангіографії

Клас антибіотиків	Антибактеріальні препарати
Цефалоспорины	Цефазолін
	Цефокситин
	Цефметазол
	Фломоксеф
Пеніциліни	Піперацилін ^а
	Піперацилін/тазобактам ^а

Примітка. ^а — антисиньогнійні препарати.

Список літератури

1. Малоінвазійне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом / Павловський М.П., Коломіїцев В.І., Гавриш Я.І., Шахова Т.І. // Український журнал хірургії. — 2011. — № 4(13). — С. 33-37.
2. Keus F. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews / F. Keus, H.G. Gooszen, C.J.H.M. van Laarhoven // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2009. — № 4. — P. 134.
3. Evaluation of compliance with the Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis based on the Japanese administrative database associated with the Diagnosis Procedure Combination system / A. Murata, S. Matsuda, K. Kuwabara et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. — 2010. — Vol. 18. — P. 53-59.
4. Жидков С.А. Тактика лечения острого холецистити у пациентов старше 60 лет / С.А. Жидков // Медицинские новости. — 2005. — № 7. — С. 68-70.
5. Проблема хирургического лечения гнойного холангита у больных острым осложненным калькулезным холециститом / Воротынец А.С., Кириллин А.В., Мезрабян Р.А., Ханин А.Г. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2007. — № 4. — С. 75-80.
6. Столин А.В. Значение признаков системного воспалительного ответа в диагностике и лечении гнойного холангита / А.В. Столин, Е.В. Нишневич, М.И. Прудков // Анналы хирургической гепатологии. — 2009. — № 2. — С. 16.
7. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis / S.J. vanden Hazel, P. Speelman, G.N.J. Tytgat et al. // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 19. — P. 279-286.
8. Beoy J.H. Acute cholangitis / J.H. Beoy, L.W. Way // Ann. Surg. — 1980. — Vol. 191. — P. 264-270.
9. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet et al. // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P. 296-327.
10. 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 / J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley et al. // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 50. — P. 133-164.
11. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines / A. Tanaka, T. Takada, Y. Kawarada et al. //

- J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2007. — Vol. 14. — P. 59-67.
12. Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria / Y.H. Chen, P.R. Hsueh, R.E. Badal et al. // *J. Infect.* — 2011. — Vol. 62. — P. 280-291.
13. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* / C.I. Kang, H. Cheong, D. Chung et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 27. — P. 85-88.
14. Molecular epidemiology over an 11-year period (2000 to 2010) of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing bacteremia in a centralized Canadian region / Peirano G., van der Bij A.K., Gregson D.B., Pitout J.D.D. // *J. Clin. Microbiol.* — 2012. — Vol. 50. — P. 294-299.
15. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens / Y.K. Sung, J.K. Lee, K.H. Lee et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 473-483.
16. Salvador V. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center / V. Salvador, M. Lozada, R. Consunji // *Surg. Infect.* — 2011. — Vol. 12. — P. 105-111.
17. Biliary tract infection and bacteremia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes / M. Melzer, R. Toner, S. Lacey et al. // *Postgrad. Med. J.* — 2007. — Vol. 83. — P. 773-776.
18. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis / C.C. Lee, I.J. Chang, Y.C. Lai et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 563-569.
19. Prevalencia de fatores associados a bacteremia nos portadores de colecistite aguda litiasica / Baitello A.L., Colleoni Neto R., Herani Filho B. et al. // *Revista da Associação Médica Brasileira.* — 2004. — Vol. 50. — P. 373-379.
20. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: Literature's guidelines / Massimo Sartelli, Fausto Catena, Federico Coccolini, and Antonio Daniele Pinna World // *J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18(9). — P. 865-871.
21. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics / Ed. by Brunton L.L., Chabner B.A., Knollman B.C. — 12th ed. — New York: The McGraw-Hill Companies, 2011.
22. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness / C. McKenzie // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66 (suppl. 2). — P. 25-31.
23. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections / M.A. Malangoni, J. Song, J. Herrington et al. // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244. — P. 204-211.
24. Schultsz C. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy / C. Schultsz, S. Geerlings // *Drugs.* — 2012. — Vol. 72. — P. 1-16.
25. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on non-inferiority trials / Prasad P., Sun J., Danner R.L., Natanan C. // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 54. — P. 1699-1709.
26. Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258 / T. Bogdanovich, J.M. Adams-Haduch, G.B. Tian et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53. — P. 373-376.
27. Brand M. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (review) / M. Brand, D. Bizs, P.J.R. O'Farrell // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010, Oct 6. — (10). — CD007345.
28. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy / W.K. Hirota, K. Petersen, T.H. Baron et al. // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58. — P. 475-482. (CPGs)
29. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: meta-analysis / Y. Bai, F. Gao, J. Gao et al. // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 126-130.
30. Alexander J.W. Updated recommendations for control of surgical site infections / J.W. Alexander, J.S. Solomkin, M.J. Edwards // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 253. — P. 1082-1093. (CPGs)

Отримано 15.04.15 ■

Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Гладун В.М.

Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ХОЛАНГИТА (ПО ТОКИЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ, 2013)

Резюме. Желчнокаменная болезнь и воспалительные заболевания желчных путей представляют серьезную проблему в области здравоохранения в развитых странах. Острый холецистит является третьей из основных причин экстренной госпитализации в хирургическое отделение, и с возрастом его частота увеличивается. Острый холецистит определяется как острое воспаление желчного пузыря, которое часто наблюдается по наличию желчных камней. Методы лечения острого холецистита варьируют в различных медицинских центрах по всему миру. В некоторых больницах, в основном в США, наиболее распространенным методом лечения является ранняя лапароскопическая холецистэктомия в течение 72 часов от появления симптомов или госпитализации. Тем не менее в Великобритании и многих других центрах Европы лечение острого

холецистита является консервативным (голод, внутривенное введение жидкости и антибиотики), в этом случае лапароскопическая холецистэктомия откладывается. Причины задержки операции различаются в учреждениях и базируются на предположении о снижении осложнений во время хирургического вмешательства, данных о наличии мест и графика выполнения операций, расходах и политике больницы. В течение многих лет этот подход показал относительно низкую частоту осложнений, в основном тех, которые касаются травмы желчных протоков, — < 1 %. Но современные подходы, основанные на принципах доказательной медицины, показали безопасность и эффективность ранней лапароскопической холецистэктомии, которая аналогична отсроченной.

В течение последних пяти лет было разработано несколько

рекомендаций относительно регулирования инфекции желчных путей. Они включают в себя кампанию за выживание больных сепсисом (Surviving Sepsis Campaign, 2008) и рекомендации по лечению сложных внутрибрюшных инфекций, разработанные Хирургической ассоциацией Северной Америки по инфекциям (Surgical Infection Society — SIS-NC) и Ассоциацией инфекционных болезней Америки (Infectious Diseases Society of America — IDSA) в 2010 году. Кроме того, были утверждены новые препараты и режимы дозирования, в том числе схемы с более высокими дозами для пиперациллина/тазобактама, меропенема, левофлоксацина и дорипакса. Были выяснены проблемы фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов. С момента выхода Токийских рекомендаций 2007 г. подробнее сообщалось о появлении резистентности к антибактериальным препаратам среди клинических штаммов энтеробактерий у пациентов с внебольничной внутрибрюшной инфекцией, что обусловило появление

расширенного спектра бета-лактамазы (extended-spectrum of β -lactamase) и карбапенемов. Наконец, в обновленных Токийских рекомендациях 2013 г. были пересмотрены диагностические критерии и степень тяжести острого холецистита и холангита согласно новой структуре антибактериальной терапии.

Антибактериальные препараты должны использоваться разумно при антимикробной терапии в каждом учреждении, в области и стране. Недавнее глобальное распространение антибактериальной резистентности дает основание для предупреждения ее в современной практике. Токийские рекомендации 2013 г. обеспечивают практическое руководство для врачей и хирургов, которые принимают участие в лечении внебольничной и нозокомиальной острой желчной инфекции. В этом вопросе остается много неопределенного. Непрерывный мониторинг местной устойчивости к антибактериальным препаратам и дальнейшие исследования при остром холецистите и холангите должны быть оправданными.

Stepanov Yu.M., Skyrda I.Yu., Hladun V.M.

State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE CHOLECYSTITIS AND CHOLANGITIS (ACCORDING TO TOKYO GUIDELINES 2013)

Summary. Gallstone disease and inflammatory diseases of the biliary tract is a serious problem in health protection in developed countries. Acute cholecystitis is the third major cause of the urgent hospitalization to the surgical department, and its incidence increases with age. Acute cholecystitis is defined as an acute inflammation of the gallbladder, which is often observed in the presence of gallstones. There are a variety of methods for acute cholecystitis treatment in different medical centers around the world. In some hospitals, mainly in the USA, the most common method of treatment is early laparoscopic cholecystectomy within 72 hours from the onset of symptoms or hospitalization. However, the treatment of acute cholecystitis is conservative (bowel rest, intravenous administration of fluids and antibiotics) in the UK and many other European countries, laparoscopic cholecystectomy is delayed in this case. The causes of delayed surgery are different between institutions and are based on the assumption about the reduction of complications during surgery, information about available beds and surgery schedule, costs and hospital policy. Over the years this approach has shown a relatively low rate of complications, mainly those related to bile duct injury, — < 1 %. But current approaches based on the principles of evidence-based medicine have proven the safety and effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy that is the similar to delayed one.

In the last five years, there were developed several guidelines on the management of infection of the biliary tract. They include the

Surviving Sepsis Campaign, 2008, and recommendations for the treatment of complicated intraabdominal infections, that have been developed by Surgical Infection Society of North America, and the Infectious Diseases Society of America, 2010. In addition, new drugs and dosing regimens have been approved, including schemes with higher doses for piperacillin/tazobactam, meropenem, levofloxacin and doribax. The issues of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial drugs have been clarified. Since the release of Tokyo Guidelines 2007, the emergence of antibacterial resistance among clinical strains of enterobacteria in patients with community-acquired intraabdominal infection has been reported, and it led to the appearance of extended spectrum beta-lactamase and carbapenems. Finally, the updated Tokyo Guidelines 2013 revised the diagnostic criteria and severity of acute cholecystitis and cholangitis according to the new pattern of antibiotic therapy.

Antibiotics should be used wisely in antimicrobial therapy in each institution, region and country. The recent global spread of antibiotic resistance gives us a warning in the modern practice. Tokyo Guidelines 2013 provide practical guidance for physicians and surgeons involved in the treatment of community-acquired and hospital acute biliary infection. Much remains uncertain in this view. Continuous monitoring of local resistance to antibiotics and further studies in acute cholecystitis and cholangitis should be justified.