

АНАЭРОБНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

П. Д. Фомин

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Резюме. Анаэробные грамотрицательные бактерии, среди которых наиболее важное клиническое и микробиологическое значение имеют представители *Bacteroides* spp., – возбудители тяжелых, преимущественно эндогенных инфекций малого таза, легких, плевральной и брюшной полостей, мягких тканей, центральной нервной системы. В статье рассмотрены клинико-морфологические особенности *Bacteroides fragilis*, критерии выбора антианаэробного препарата для профилактики и лечения инфекций, вызванных анаэробной флорой. Представлены данные о концентрации орнидазола в сыворотке крови и степень его проникновения в ткани после однократной внутривенной инфузии 1000 мг препарата в целях профилактики хирургической инфекции.

Ключевые слова: *Bacteroides fragilis*, орнидазол, Орнигил, антибиотикопрофилактика.

АНАЕРОБНА ХІРУРГІЧНА ІНФЕКЦІЯ

П. Д. Фомін

Резюме. Анаеробні грамнегативні бактерії, серед яких найбільш важливе клінічне та мікробіологічне значення мають представники *Bacteroides* spp., – збудники важких, переважно ендогенних інфекцій малого таза, легень, плевральної та черевної порожнин, м'яких тканин, центральної нервової системи. У статті розглянуто клініко-морфологічні особливості *Bacteroides fragilis*, критерії вибору антианаеробного препарату для профілактики та лікування інфекцій викликаних анаеробною флорою. Представлені дані про концентрацію орнидазолу в сироватці крові та ступінь його проникнення в тканини після однократної внутрішньовенної інфузії 1000 мг препарату з метою профілактики хірургічної інфекції.

Ключові слова: *Bacteroides fragilis*, орнидазол, Орнігил, антибіотикопрофілактика.

ANAEROBIC SURGICAL INFECTIONS

P. D. Fomin

Summary. Anaerobic gram-negative bacteria, the most important clinical and microbiological significance representatives has *Bacteroides* spp., – agents of severe, mostly endogenous pelvic infections, lung, pleural and peritoneal cavities, soft tissue of the central nervous system. The article describes the clinical and morphological features of *Bacteroides fragilis*, the criteria for selecting anti-anaerobic drugs for the prevention and treatment of infections caused by the anaerobic flora. The data on the concentration of ornidazole in the blood and the degree of penetration into the tissue after a single intravenous infusion of 1000 mg for the prevention of surgical infection are shown.

Keywords: *Bacteroides fragilis*, ornidazole, Ornigil, antibiotic, prophylaxis.

Адрес для переписки:

Фомин Петр Дмитриевич
академик НАМН, д-р мед наук, профессор
Национальный медицинский университет
им. О. О. Богомольца
01103, Киев ул. Подвысоцкого, 4а

В последнее время появляется все больше публикаций о неэффективности эмпирической терапии анаэробных инфекций в связи с устойчивостью возбудителей к применяемому режиму антибактериальной терапии. В сложившейся ситуации важно иметь достоверные локальные данные о чувствительности клинически значимых анаэробов к современным антибактериальным препаратам [1].

Уникальной особенностью терапии анаэробных инфекций является то, что выбор антибактериальных препаратов (АБП) практически всегда бывает эмпирическим, поскольку большинство микробиологических лабораторий не выделяют анаэробные бактерии [1].

Анаэробные грамотрицательные бактерии (АГОБ), среди которых наиболее важное клиническое и микробиологическое значение имеют представители *Bacteroides* spp. Проблема номер один среди заболеваний, вызванных АГОБ — инфекции, опосредованные группой *Bacteroides frag-*

ilis, включающую следующих представителей: *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* и *B. vulgatus*. Всегда имеющийся эндогенный резервуар *Bacteroides fragilis* в желудочно-кишечном тракте определяет этиологическую роль этих микробов при интраабдоминальных инфекциях, парапроктитах и инфекциях малого таза у женщин. Неудачи антибиотикотерапии нозологий, вызванных *Bacteroides fragilis*, обусловлены продукцией большинством штаммов бактерий бета-лактамаз, разрушающих пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики [2]. В таблице 1 представлены количественный состав аэробной и анаэробной флоры человека в зависимости от локализации [3, 4].

К семейству *Bacteroidaceae* относятся грамотрицательные, обычно неподвижные, плеоморфные палочки, иногда веретенообразной формы. Не образуют спор. Облигатные анаэробы. Чувствительность к кислороду неодинакова у разных видов, но многие достаточно аэротолерантны

Таблиця № 1

| | Аэробы, на 1г содержимого или секрета | Анаэробы, на 1г содержимого или секрета |
|--------------------|---|---|
| Кожа | Вариабельно от $<10^2/\text{см}^2$ до $>10^4/\text{см}^2$ | Вариабельно от $<10^3/\text{см}^2$ до $>10^5/\text{см}^2$ |
| Ротовая полость | 10^{8-9} | 10^{9-11} |
| Верхние отделы ЖКТ | 10^{2-5} | 10^{3-7} |
| Нижние отделы ЖКТ | 10^{5-9} | 10^{10-12} |
| Влагалище | 10^8 | 10^9 |

и выживают (но не размножаются) в обычной атмосфере в течение 72 часов. Отличительными признаками служат устойчивость к пенициллину и стимуляция роста 20 % желчью. Впрочем, несмотря на фенотипическое и экологическое сходство, отдельные виды связаны слабым генетическим родством (низкий процент гомологии ДНК). Некоторые из них (прежде всего *B. fragilis*) вызывают деструктивные процессы, главным образом в брюшной полости, куда они попадают при повреждении кишечника. *Bacteroides fragilis* обладает наивысшей степенью патогенности для человека.

Анаэробные бактерии являются представителями нормальной микрофлоры ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, кожи, половых путей (табл. 2). К примеру, их число в толстом кишечнике, ротовой полости, половых путях значительно превышает количество аэробных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и др.) и факультативно анаэробных (семейство *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и др.) бактерий [5]. Так, в одном миллилитре секрета из женских половых органов количество микроорганизмов составляет 10^9 при соотношении анаэробов и аэробов 10:1, а в толстом кишечнике в одном грамме каловых масс содержится 10^{11} – 10^{12} микроорганизмов с соотношением анаэробов и аэробов приблизительно 1000:1 [5–8].

центральной нервной системы (абсцессы мозга и субдуральная эмпиема (наиболее часто — *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*)), инфекции дыхательных путей (аспирационная и некротизирующая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.* и *Fusobacterium spp.*)), интраабдоминальные инфекции (перитониты, интраабдоминальные абсцессы, абсцессы печени (*Bacteroides spp.*)), воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*)) и многие другие инфекции (Р. С. Козлов, 2009).

Анаэробная инфекция, встречается достаточно часто — до 10 % грамтрицательных микроорганизмов, выделенных из культур крови, относится к семейству *Bacteroidaceae* [18–22]. По данным ретроспективного исследования (Y. Park), общий показатель летальности в госпитале Сеула с 1996 по 2003 г. при анаэробных инфекциях составил 29,7 % [23].

Несмотря на относительно не высокие уровни заболеваемости данными инфекциями, показатели летальности при этом остаются достаточно высокими. Так, при тяжелой бактериемии, вызванной анаэробными микроорганизмами, летальность колеблется от 25 до 44 % [24]. В большинстве случаев удается выделить представителей группы *B. fragilis* (60–75 %) [25].

Таблиця № 2

Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (А. Л. Костюченко и др., 1996)

| Отдел ЖКТ | Норма | Патология |
|---------------------------------------|---|---|
| Желудок | $0-10^2$ в 1 мл; грибы стрептококки молочно-кислые бактерии | до 10^9 в 1 мл; преимущественно грамтрицательные бактерии и кокки |
| Двенадцатиперстная кишка | 10^2 в 1 мл | до 10^9 в 1 мл; фекальный тип флоры |
| Тощая кишка | 10^4 в 1 мл; стрептококки, энтерококки, бактериоиды | до 10^9 в 1 мл; фекальный тип флоры |
| Проксимальная часть подвздошной кишки | 10^5 в 1 мл | до 10^9 в 1 мл; фекальный тип флоры |
| Дистальная часть подвздошной кишки | 10^5-10^6 в 1 мл; Фекальный тип флоры | |
| Ободочная кишка | 10^{12} в 1 мл; различные бактерии | |

В то же время анаэробные бактерии могут являться возбудителями различного рода эндогенных и, в меньшей степени, экзогенных инфекций. К эндогенным инфекциям относят инфекции

Подобные показатели могут объясняться сложностью микробиологической диагностики инфекций, вызванных анаэробными возбудителями, — необходимостью применения специальных

методов для получения материала и сред для его транспортировки, а также использования дорогостоящего оборудования для видовой и родовой идентификации [26]. Помимо этого, терапия инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами, может осложняться длительным периодом инкубации некоторых возбудителей, смешанным характером инфекции (анаэробы в сочетании с аэробами) и растущими показателями антибиотикорезистентности [27–34].

Применение антианаэробных препаратов является одним из необходимых методов лечения пациентов с анаэробными инфекциями и является основным дополнением к проводимому хирургическому лечению.

Изучение эффективности антибактериальной терапии анаэробных инфекций в клинических исследованиях убедительно показало необходимость применения АБП с антианаэробным спектром активности для лечения аспирационной пневмонии, абсцессов легкого, инфекций брюшной полости и женской репродуктивной системы, некротических инфекций кожи и мягких тканей. Как правило, при инфекциях анаэробы выделяются в составе смешанной культуры в ассоциации с аэробными бактериями или с другими анаэробами [1]. Длительное клиническое наблюдение за пациентами позволили сформулировать наиболее типичные признаки анаэробных инфекций [35–36]:

- инфекции органов, в норме ассоциированных с присутствием большого числа анаэробных бактерий (ротовая полость, толстый кишечник, женские репродуктивные органы и др.);
- неприятный запах отделяемого из раны;
- некроз тканей, формирование абсцессов, газовая гангрена;
- инфекции с выделением газа, черное окрашивание экссудата;
- характерные рост колоний и морфология при окраске по Граму (многие анаэробные бактерии имеют типичный рост на чашках и специфичную морфологию, позволяющую выставить соответствующий предварительный диагноз);
- отрицательный результат микробиологического исследования при использовании только сред для выращивания аэробных бактерий;
- неэффективность режима антибактериальной терапии без адекватной активности препаратов в отношении анаэробных бактерий;
- инфекции при злокачественных новообразованиях, сопровождающиеся деструкцией окружающих тканей;
- инфекции вследствие укуса человека.

Сообщения о резистентности анаэробов к АБП стали появляться в начале 1970-х гг., наибольшее число которых касалось штаммов *B. fragilis* [1, 37]. В связи с появлением резистентных штаммов анаэробных бактерий, ранее высокочувствительных к применявшимся АБП, выбор эмпирической те-

рапии при анаэробных инфекциях в некоторых клинических ситуациях становится затруднительным. Несмотря на то, что основные тенденции в резистентности анаэробов представлены в международных и национальных многоцентровых исследованиях, рутинное определение чувствительности анаэробов в локальных лабораториях стационаров проводится крайне редко. Недавно опубликованное исследование неэффективности терапии бактериемии, вызванной штаммом *B. fragilis*, резистентным к АБП, явилось стимулом для продолжения изучения анаэробных бактерий и обновления рекомендаций по определению их чувствительности. Результаты определения чувствительности анаэробов, опубликованные в научных статьях, могут различаться в зависимости от использованных микробиологических методик и сред, масштаба исследования (данные из одного или нескольких стационаров), географического региона, в котором собирались клинические штаммы, а также уровня селективного давления антибиотиков. В этой связи для оценки тенденций антибиотикорезистентности длительное проспективное наблюдение является наиболее достоверным источником информации в случае, если в локальной микробиологической лаборатории не выполняется рутинного исследования на анаэробы каждого клинического образца [1].

На протяжении последних 50 лет производные 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол и др.) являются одной из основных групп препаратов, используемых для лечения и профилактики анаэробных инфекций. Эти препараты обладают бактерицидным действием в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Veilonella spp.*, *Peptococcus niger*; устойчивыми являются *P. acnes*, *Actynomices spp.* [38]. Особенностью данной группы препаратов является то, что к ним достаточно редко развивается резистентность. Резистентность анаэробных бактерий связана с наличием *nim* генов, локализованных либо на хромосоме, либо на плазидах. Указанные гены кодируют ферменты 5-нитроимидазолредуктазы, восстанавливающие препараты этой группы до нетоксичных для бактериальной клетки аминопроизводных (R-NH₂) [39]. Недавно у *B. thetaio-tamicron* был обнаружен и описан новый механизм резистентности к метронидазолу, связанный с гиперэкспрессией *ghaR* гена [40]. Согласно результатам исследований, в США в 2002 г. был зарегистрирован штамм *B. fragilis*, резистентный к метронидазолу (МПК = 64 мкг/л) [31]. Однако до этого момента и в последующие годы в США не было выделено ни одного штамма *B. fragilis*, резистентного к орнидазолу (МПК > 16 мкг/мл) [31]. Исследования в европейских странах также подтверждают наличие резистентных к метронидазолу штаммов *B. fragilis* [41–42]. Согласно результа-

там проведених досліджень, активність орнідазолу в отношении большинства анаэробных бактерий была высокой [43–44]. Так, в исследовании, проведенном российскими учеными, чувствительность микроорганизмов группы *Bacteroides spp.* к орнидазолу составила 100 % [1].

Также при сравнении фармакокинетических параметров метронидазола и орнидазола выбор в определенных клинических ситуациях должен быть отдан орнидазолу. Этому способствует более длительный период полувыведения препарата (12–14 час) по сравнению с метронидазолом (6–8 час) и более благоприятный профиль безопасности препарата — отсутствие дисульфирамоподобной реакции (орнидазол не ингибирует альдегиддегидрогеназу), свойственной метронидазолу [45, 38].

Сегодня основной принцип периоперационной антибиотикопрофилактики заключается в создании адекватных бактерицидных концентраций антибиотика в плазме крови и околораневых тканях непосредственно перед, во время и после операции. Цель профилактики — снижение частоты случаев послеоперационной хирургической инфекции при минимальном применении антибиотиков, частоты осложнений, связанных с применением антибиотиков, риска приобретения устойчивости возбудителей к антибиотикам, а также сокращение расходов на лечение больных.

Выделяют три практических аспекта периоперационной антибиотикопрофилактики:

- отбор пациентов, нуждающихся в профилактическом введении антибиотиков;
- выбор конкретного антибактериального препарата;
- определение оптимального времени введения антибиотика.

В Украине эти аспекты регламентируются клиническим протоколом «Антибактериальная профилактика в хирургии, травматологии, акушерстве и гинекологии», утвержденным приказом МЗ Украины № 502 от 29.08.2008. Этот документ отражает основные позиции клинических рекомендаций междисциплинарной группы американских экспертов, изданных четыре годами ранее.

В соответствии с отечественным клиническим протоколом необходимость в профилактическом применении антибиотиков определяется в зависимости от категории, типа и характеристики оперативных вмешательств. Выделяют четыре категории операций по чистоте операционной раны: чистые, условно чистые, загрязненные (контаминированные), инфицированные. В эпидемиологических исследованиях для каждой категории операции определена вероятность развития инфекционных осложнений (в %). Периоперационная антибиотикопрофилактика не требуется только при чистых нетравматичных вмешательствах, выполненных без нарушения техники у пациентов без дополнительных факторов риска, поскольку опасность развития септических осложнений в данном случае не превышает 4,2 % [46].

На сегодняшний день актуальность периоперационной антибиотикопрофилактики в Украине остается достаточно высокой. Заболеваемость инфекциями области оперативного вмешательства за период 2004–2006 гг. составляет 25–28 на 100 операций/год и имеет тенденцию к росту. То есть каждая 4-я операция сопровождается гнойно-септическими осложнениями местного или системного характера [47].

Для остальных категорий профилактическое введение антибиотиков является обязательным. Кроме того, при инфицированных вмешательствах вместо антибактериальной профилактики, как правило, требуется проведение антибиотикотерапии, принципы которой выходят за рамки данной статьи и регламентируются отдельно для разных типов инфекционных осложнений.

Не вдаваясь в подробности протокола, имеет смысл более подробно рассмотреть общие принципы выбора антибактериальных препаратов для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики.

Основной принцип противомикробной профилактики — достижение и поддержание во время операции в плазме крови и тканях концентрации антибиотика, превышающей минимальную подавляющую концентрацию для вероятных возбудителей инфекции. Поэтому выбор антибактериального препарата должен проводиться в первую очередь с учетом его бактерицидной эффективности в отношении широкого спектра потенциальных возбудителей инфекционных осложнений. Кроме того, большое значение имеют фармакокинетические параметры препарата, которые определяют длительность поддержания эффективной концентрации антибиотика в плазме крови и тканях. Основным путем введения препаратов при периоперационной антибиотикопрофилактике является внутривенный. Следует принимать во внимание также параметры безопасности антибиотика с учетом анамнеза индивидуальной чувствительности и переносимости у каждого больного. В приказе МЗ Украины № 502 приводятся следующие критерии выбора антибиотика для периоперационной профилактики:

- эффективность в отношении вероятных возбудителей раневой инфекции;
- период полувыведения, достаточный для поддержания бактерицидной концентрации в зоне операционного поля во время хирургического вмешательства и в течение первых часов после него;
- отсутствие нежелательных взаимодействий с лекарственными средствами, которые применяются во время операции;
- хорошее проникновение в ткани в зоне операции;
- минимальные побочные эффекты;
- хорошая переносимость;
- возможность внутривенного введения.

Оптимальной считается комбинированная антибиотикопрофилактика двумя препаратами с со-

ответствующими спектрами действия. Выбор конкретных препаратов осуществляется эмпирически, на основании известного спектра возбудителей, характерных для определенной операционной зоны. Значительное количество схем периоперационной профилактики при операциях на органах брюшной полости, а также при акушерских и гинекологических вмешательствах содержат в качестве препарата, влияющего на аэробную флору, цефалоспорин II поколения, а в качестве антианаэробного средства – производное 5-нитроимидазола (метронидазол, орнидазол). К неоспоримым преимуществам нитроимидазолов относятся незначительное связывание с белками плазмы крови и хорошее проникновение в жидкости и ткани организма.

Применение метронидазола с целью профилактики должно быть ограничено по ряду причин. Метронидазол не является препаратом с хорошей переносимостью, частота побочных эффектов (в первую очередь тошноты и рвоты) в послеоперационном периоде достигает 59 %. Это требует назначения дополнительной терапии для их коррекции или замены препарата, что продлевает сроки госпитализации. Из-за короткого периода полувыведения (6–8 час) препарат необходимо вводить минимум 3 раза в сутки, что приводит к дополнительной нагрузке на средний медицинский персонал и удорожанию лечения. Тетурамоподобный эффект метронидазола опасен на фоне приема алкоголя и этанолсодержащих лекарств. Кроме того, широкое применение метронидазола в разных областях медицины, в частности в эрадикационных схемах при хеликобактерной инфекции желудочно-кишечного тракта, на протяжении более 40 лет привело к образованию устойчивых штаммов микроорганизмов, что повышает вероятность неэффективности профилактической антибиотикотерапии и способствует дискредитации данного подхода. Уровень первичной резистентности к метронидазолу в Европе составляет от 6 до 40 %, в Украине – около 40 %.

Очевидно то, что при хирургической профилактике должная концентрация антибиотиков в тканях должна быть установлена на всех участках, где возможно развитие инфекции. Теоретически, в тех тканях, которые могут быть подвержены послеоперационному заражению, антибиотическая активность должна поддерживаться на протяжении всей процедуры – с момента рассечения до окончания сшивания. В практических целях, антибиотический профилактический режим должен обладать наиболее простой схемой введения. В колоректальной хирургии был установлен и может быть рекомендован объем однократной профилактической дозы.

Механизм действия орнидазола аналогичен таковому других производных 5-нитроимидазола. После проникновения в микробную клетку под влиянием клеточных нитроредуктаз препарат превращается в метаболиты, разрушающие нуклеи-

новые кислоты бактериальной ДНК. Кроме того, продукты метаболизма орнидазола нарушают процесс клеточного дыхания. Орнидазол оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении широкого спектра анаэробных микроорганизмов: анаэробных кокков, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium*. При этом микроорганизмы, нечувствительные к метронидазолу, не обладают перекрестной стойкостью к орнидазолу. Фармакокинетика орнидазола полностью соответствует критериям выбора антибиотика для превентивного назначения при хирургических вмешательствах. Менее 20 % препарата связывается с белками плазмы крови. Орнидазол легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и создает бактерицидные концентрации во многих тканях и биологических жидкостях организма, таких как желчь, слюна, плевральная, перитонеальная и спинномозговая жидкость, влагалищный секрет, костная ткань, печень, эритроциты. Период полувыведения орнидазола достаточный для поддержания бактерицидного эффекта во время большинства операций и в раннем послеоперационном периоде. Наконец, орнидазол характеризуется хорошей переносимостью [46].

Выбор противомикробных препаратов для профилактического применения должен основываться на спектре действия препаратов относительно тех патогенных микроорганизмов, вероятность проникновения которых в хирургическую рану наиболее высока. Учитывая то, что *Bacteroides fragilis* и другие анаэробные бактерии наиболее часто поражают организм после колоректальной операции, обычно рекомендуется применение антибиотиков, спектр действия которых охватывает эти микроорганизмы. Те схемы приема лекарств, которые не уничтожают анаэробные патогенные микроорганизмы, содержащиеся в каловых массах, не способны противостоять возникновению септических осложнений после проведения колоректальных операций [48].

Преимущество краткосрочных противомикробных курсов лечения было продемонстрировано на примере некоторых видов хирургического вмешательства, в частности, на примере колоректальных операций [48].

Данное исследование проводилось с целью определить возможность достижения и поддержания должных концентраций в некоторых тканях при введении однократной дозы орнидазола: стенка брюшной полости, сальниковый жир и стенка толстого кишечника. Уровни концентрации, которые превышают или равны минимальной подавляющей концентрации для 90 % исследованных штаммов *Bacteroides fragilis* (МПК₉₀) (2 мг/л сыворотки или 2 мкг/г тканей) были признаны должными [48].

В таблице 3 представлены уровни концентрации орнидазола в сыворотке и фармакокинетические показатели испытуемых пациентов. Спустя

24 часа у всех пациентов последняя проверка уровня концентрации показала содержание препарата – МПК₉₀ для *B. fragilis* (2 мг/л) и только у одного пациента – < 4 мг/л (рисунок). В таблице 3 приведены показатели концентрации орнидазола в тканях, которые были получены в ходе операции. На момент рассечения ((55 ± 7) минут спустя окончания инфузии) уровни орнидазола в стенке брюшной полости и сальниковом жире составляли – 2 мкг/г ткани у 100 % пациентов. На момент хирургического анастомоза ((179 ± 40) минут с момента окончания инфузии) уровни орнидазола в стенке толстой кишки составляли – 2 мкг/г у 100% пациентов. На момент сшивания ((230 ± 40) минут с момента окончания инфузии) концентрация орнидазола в стенке брюшной полости у 100 % пациентов и в сальниковом жире у 84 % пациентов составляла – 2 мкг/г ткани [48].

- антибиотик должен находиться в тканях, которые будут вовлечены в оперативную процедуру, до того, как возникнет опасность заражения в процессе операции;
- при помощи препарата должны достигаться и поддерживаться такие антибиотические концентрации в сыворотке и тканях, при которых будет возможно ингибирование патогенных микроорганизмов [48].

В проведенном исследовании проводилось сравнение концентраций орнидазола в сыворотке и тканях с МПК₉₀ для *B. fragilis* — патогенного микроорганизма, который является распространенным возбудителем инфекций после операций, проведенных на прямой кишке и толстой кишке. Пациентам была введена внутривенно однократная доза орнидазола, равная 1000 мг, а спустя 24 часа у 100 % пациентов уровень концентрации

Таблица 3

Уровни концентрации орнидазола в сыворотке и фармакокинетические параметры после внутривенного введения^а

| Измерение или параметр | Среднее значение + стандартное отклонение | Диапазон |
|--|---|-----------|
| Максимальный уровень (15 минут), мг/л | 24 ± 5,2 | 33,3–18,2 |
| Последнее определение концентрации (24 часа), мг/л | 6,3 ± 1,4 | 7,7–3,2 |
| Период полувыведения в бета-фазе | 14,1 ± 2,7 | 19,8–10,2 |
| Клиренс, мл/мин | 47 ± 12 | 66–34 |
| Кажущийся объем распределения, л/кг | 0,9 ± 0,13 | 1,05–0,59 |

Примечание. ^а — в течение 30 минут каждому из 14 пациентов была введена доза орнидазола, равная 1000 мг.

Оценка проникновения орнидазола в ткани, исходя из соотношения антибиотической концентрации в тканях и сыворотке, представлена в таблице 4.

в сыворотке составлял – 2 мг/л. Это ясно показывает, что в ходе операции были установлены должные концентрации препарата в крови. Такие хорошие результаты подкрепляются тем фактом, что,

Таблица 4

Проникновение в ткани орнидазола, исходя из оценки соотношений антибиотических концентраций в сыворотке и тканях, на разных этапах проведения операции

| Этап операции (время, минуты) | Сыворотка ^б (мкг/мл) | Жир стенки брюшной полости (мкг/г) | A/S ^с | Сальниковый жир ^б (мкг/г) | E/S ^с | Стенка толстой кишки ^б (мкг/г) | C/S ^с |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|---|------------------|
| Рассечение (55 ± 7) | 19,7 ± 4,5 | 4,4 ± 1,3 | 0,23 ± 0,06 | 4,7 ± 1,2 | 0,25 ± 0,06 | – | – |
| Анастомоз (179 ± 40) | 15,4 ± 3,3 | – | – | – | – | 8,7 ± 1,8 | 0,58 ± 0,14 |
| Сшивание (230 ± 40) | 14 ± 2,7 | 3,6 ± 1 | 0,26 ± 0,06 | 3,4 ± 1,1 | 0,25 ± 0,08 | – | – |

Примечания: ^а — везде указаны (среднее значения ± стандартное отклонение); ^б — концентрация орнидазола в сыворотке или тканях; ^с: A/S — соотношение жир стенки брюшной полости/сыворотка; E/S — соотношение сальниковый жир/сыворотка; C/S — соотношение стенка толстой кишки/сыворотка.

У испытуемых пациентов не были зафиксированы случаи возникновения анаэробных или аэробных инфекций [48].

В результате исследований, проведенных ранее, были установлены основные принципы антибиотической профилактики при проведении хирургических операций, главными среди которых являются такие:

за исключением одного человека, у всех пациентов уровень концентрации в сыворотке был > 4мг/л (минимальное содержание орнидазола). Высокие концентрации были достигнуты в стенке толстой кишки, у всех пациентов уровень орнидазола > МПК₉₀ для *B. fragilis*. Ни у кого из пациентов не была зафиксирована концентрация препарата ниже 6 мкг/г ткани, а проникновение орни-

дазола в стенку толстой кишки было свыше 50 % от уровня концентрации в крови. Более низкие концентрации были достигнуты в стенке брюшной полости и сальниковом жире — тканях, которые имеют плохую васкуляризацию. Тем не менее, и здесь были отмечены значительные уровни концентрации, а при рассечении у 100 % пациентов уровни концентрации в тканях были $> \text{МПК}_{90}$ для *B. fragilis*. Данные должны уровни концентрации сохранялись в ходе всей операции, а при сшивании в стенке брюшной полости должны уровни концентрации в тканях были отмечены у 100 % пациентов, а в сальниковом жире — у 84 % пациентов. Таким образом, процесс выведения орнидазола из тканей имеет медленный характер, что позволяет удерживать относительно стабильные уровни концентрации в тканях на протяжении хирургической операции. Данное условие оставалось верным даже для пациентов, которые были подвергнуты длительному оперативному вмешательству (до 7 часов). Высокая степень проникновения орнидазола в ткани также подтверждается соотношениями концентраций в тканях и сыворотке, которые приведены в таблице 3. У испытуемых пациентов орнидазол показал более высокую эффективность, чем метронидазол, который вводился при тех же условиях в той же группе пациентов [48].

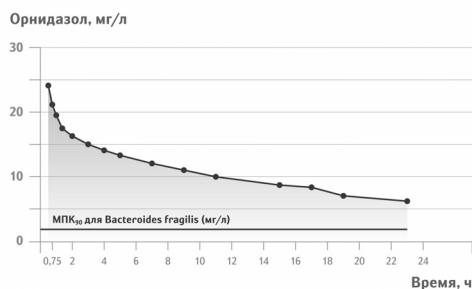


Рисунок. Уровни концентрации орнидазола в сыворотке крови (С. Martin et al., 1990).

Уровни концентрации орнидазола в сыворотке оценивались во времени. Спустя 24 часа у всех пациентов уровни концентрации в сыворотке были — МПК_{90} для *B. fragilis*. Рассечение, анастомоз и сшивание брюшной полости проводилось спустя, соответственно, 0,9; 2,9 и 3,8 часа, после проведения инфузии орнидазолом. Метронидазол имел более короткий период полувыведения ($9,5 \pm 2,3$ часа) и более низкий уровень проникновения в стенку брюшной полости и сальниковый жир (лишь у 40–60 % пациентов уровни концентрации в тканях были $> \text{МПК}_{90}$ для *B. fragilis*) [48].

По результатам данного исследования не было выявлено случаев возникновения анаэробных или аэробных инфекций. Это может быть результатом достижения и сохранения должных концентраций в тканях, которые превосходят МПК для релевантных бактерий. Тем не менее, четкого понимания сути оптимальной антибиотической концент-

рации в тканях не существует. Оптимальную антибиотическую концентрацию часто определяют как концентрацию, превышающую МПК для релевантных бактерий, но существует множество примеров проведения эффективной профилактики антибиотическими препаратами, концентрации которых в тканях были ниже МПК . Кроме того, известны случаи, когда профилактика антибиотическими препаратами, концентрации которых в тканях были выше МПК , оказывались неэффективными. Очевидно то, что возникновение хирургических инфекций определяется несколькими факторами: дисциплина операционной бригады, тщательное проведение хирургической процедуры, должный уровень подготовки к проведению операции, состояние иммунной системы пациента и так далее. Отсюда следует, что выбор антибиотика, обладающего адекватной степенью проникновения в ткани, является важной задачей, и орнидазол отвечает данному требованию в условиях колоректальной хирургии, однако контроль над соблюдением остальных требований также необходим [48].

У испытуемых пациентов не были выявлены существенные изменения в фармакокинетике орнидазола. Результаты применения были сходны с результатами применения здоровыми пациентами. Основываясь на результатах данного исследования, размер однократной дозы, который был использован (1000 мг внутривенно), может быть рекомендован к применению. Такой вид введения препарата является простым и удобным.

В колоректальной хирургии рекомендуется проводить профилактику исключительно против анаэробных патогенных микроорганизмов. В ходе данного исследования не был зафиксирован ни один случай послеоперационных инфекций. Исходя из данных литературных источников, наиболее распространенными патогенами при послеоперационных инфекциях в колоректальной хирургии являются *Escherichia coli* и *B. fragilis*. Существуют веские доказательства того, что для успешного проведения профилактики необходимо использовать препараты, которые эффективны как против анаэробных, так и против аэробных бактерий. Дополнительное введение антибиотиков группы цефалоспоринов целесообразно при комбинированном применении с орнидазолом [48].

Нежелательным последствием применения противомикробной профилактики является развитие резистентности бактерий к таким препаратам. Исходя из имеющихся данных, длительная (свыше 48 часов) послеоперационная профилактика приводит к модификации восприимчивости к противомикробным препаратам, однако сообщения об отрицательном воздействии краткосрочных профилактических схем лечения отсутствуют. Это должно сдерживать введение режимов лечения, включающих применение многократных доз антибиотических препаратов. Необходимо также придерживаться применения профилак-

ческих схем, предусматривающих краткосрочное или однократное применение антибиотических препаратов [48].

И в заключение необходимо отметить, что в случае внутривенного введения однократной дозы орнидазола, равной 1000 мг, за 30 мин до начала операции, оказывается достаточным для достижения и поддержания уровней антибактериальной концентрации препарата в сыворотке и тканях, которые – МПК90 для *B. fragilis*, в течение проведения оперативного вмешательства. Причиной этому может служить длительный период полувыведения и высокие показатели проникновения в ткани и жидкости организма. Это может послужить объяснением отсутствию послеоперационных инфекций у испытуемых пациентов.

В Украине инфузионная форма орнидазола представлена в частности препаратом Орнигил производства отечественной компании «Юрия-Фарм». Орнигил выпускается во флаконах по 100 и 200 мл (500 и 1000 мг орнидазола соответственно), содержащих раствор для внутривенных инфузий с концентрацией действующего вещества 5 мг/мл. Инфузия осуществляется в течение 15–30 мин. Для профилактики анаэробных инфекций взрослым и детям старше 12 лет Орнигил вводят в дозе 500–1000 мг однократно за 30 мин до оперативного вмешательства. Как уже отмечалось, период полувыведения однократной дозы превышает длительность большинства оперативных вмешательств, поэтому бактерицидная концентрация орнидазола сохраняется и в течение первых часов после операции. В схемах комбинированной антибиотикопрофилактики Орнигил можно применять с аминогликозидами, пенициллином, цефалоспоридами и фторхинолонами. При этом вводить препараты необходимо раздельно.

Таким образом, благодаря улучшенной фармакокинетики, низкому уровню резистентности, лучшей переносимости, препарат Орнигил является разумной альтернативой метронидазолу в профилактике послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные возможности терапии анаэробных инфекций / Д. В. Галкин, О. И. Кречикова, М. В. Сухорукова, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Том 8. – № 4.
2. Инфекции, вызванные анаэробными грамотрицательными бактериями: клиническая значимость и рациональный подход к диагностике и лечению. Научно-информационный Центр ООО «АБОЛмед».
3. Brook I. Indigenous microbial flora of humans. In: Surgical Infectious Diseases. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange. – 1995. – P. 37.
4. Brook I. Pediatric anaerobic infection: diagnosis and management. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1989.
5. Bartlett J. G. Anaerobic bacteria: general concepts / Ed. by J. L. Mandell, R. J. Douglas, J. E. Bennett // Principles and practices of infectious diseases. – 3rd ed. – Churchill Livingstone, N.Y., 1990. – P. 1828–1848.
6. Nord C. E., Karger L., Appelbaum P. C. Impact of antimicrobial agents on gastrointestinal microflora and

the risk of infection // Am. J. Med. – 1984. – 76. – P. 99–106.

7. Henges D. J. The anaerobic microflora of the human body // Clin. Infect. Dis. 1993. – 16(suppl. 4). – P. 175–180.
8. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases / Ed. by G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. – 6th ed. – Philadelphia: Elsevier Inc., 2005.
9. Rodloff A. C., Appelbaum P. C., Zabransky R. J. Practical anaerobic bacteriology // Cumitech 5A. – 1991. – 1.
10. Le Moal G., Landron C., Grollier G. et al. Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria // Scand. J. Infect. Dis. – 2003. – 35. – P. 318–321.
11. Kao P. T., Tseng H. K., Liu C. P., Su S. C., Lee C. M. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2003. – 36. – P. 129–136.
12. Levison M. E. Anaerobic pleuropulmonary infections // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2001. – 14. – P. 187–191.
13. Гельфанд Б. П., Ефименко Н. А., Зузова А. П. Интраабдоминальные инфекции / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – С. 281–285.
14. Сехин С.В., Анкирская А.С. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск. – МАКМАХ. – 2007. – С. 294–300.
15. Salonen J. H., Eerola E., Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia // Clin. Infect. Dis. – 1998. – 26. – P. 1413–1417.
16. Brook I. Prevalence of beta-lactamase-producing bacteria in chronic suppurative otitis media // Am. J. Dis. Child. – 1985. – 139(3). – P. 280–283.
17. Nord C. E. The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis // Clin. Infect. Dis. – 1995. – 20 (6). – P. 1512–1524.
18. Brook I. The role of anaerobic bacteria in upper respiratory tract and other head and neck infections // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2007. – 9 (3). – P. 208–217.
19. Dorsher C. W., Rosenblatt J. E., Wilson W. R., et al. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over 15-year period. Rev. Infect. Dis. – 1991. – 13. – P. 633–636.
20. Lombardi D. P., Enleberg N. C. Anaerobic bacteremia: incidence, patient characteristics, and clinical significance. Am. J. Med. – 1992. – 92. – P. 53–60.
21. Salonen J. H. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin. Infect. Dis. – 1998. – 26. – P. 1413–7.
22. Bouza E., Reig M., Garcia de la Torre M, et al. Retrospective analysis of two hundred and twelve cases of bacteremia due to anaerobic microorganisms. Europ. J. Clin. Microb. Infect. Dis. – 1985. – 4. – P. 262–7.
23. Park Y., Choi J. Y., Yong D., Lee K., Kim J. M. Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: a 7-year retrospective study // Korean J. Intern. Med. – 2009. – 24. – P. 13–18.
24. Wilson J. R., Limaye A. P. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – 23. – P. 310–316.
25. Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12-year experience in two military hospitals. J. Infect. Dis. – 1989. – Dec. – 160 (6). – P. 1071–5.
26. Jousime-Somers H., Summanen P., Citron D. M. Belmont, Calif. Wadsworth-KTL / Anaerobic Bacteriology Manual. – 6th ed. – Star Publishing, 2002.
27. Wexler H. M., Finegold S. M. Current susceptibility patterns of anaerobic bacteria // Yonsei. Med. J. – 1998. – 39(6). – P. 495–501.
28. Brook I. Enhancement of growth of aerobic and facultative bacteria in mixed infections with Bacteroides species // Infect. Immun. – 1985. – 50 (3). – P. 929–931.
29. Aldridge K. E., Ashcraft D., Cambre K., Pierson C. L., Jenkins S. G., Rosenblatt J. E. Multicenter survey of the changing *in vitro* antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – 45. – P. 1238–1243.

30. Andres M. T., Chung W. O., Roberts M. C., Fierro J. F. Antimicrobial susceptibilities of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* spp. isolated in Spain // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – 42. – P. 3022–3023.
31. Appleman M. D., Heseltine P. N., Cherubin C. E. Epidemiology, antimicrobial susceptibility, pathogenicity, and significance of *Bacteroides fragilis* group organisms isolated at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center // Rev. Infect. Dis. – 1991. – 13. – P. 12–18.
32. Labbe A. C., Bourgault A. M., Vincelette J., Turgeon P.L., Lamothe F. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of the *Bacteroides fragilis* group from 1992 to 1997 in Montreal, Canada // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – 43. – P. 2517–2519.
33. Lee K., Chong Y., Jeong S. H., Xu X. S., Kwon O. H. Emerging resistance of anaerobic bacteria to antimicrobial agents in South Korea // Clin. Infect. Dis. – 1996. – 23(suppl. 1). – P. 73–77.
34. Milatovic D., Schmitz F. J., Brisse S., Verhoef J., Fluit A.C. *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – 44. – P. 1102–1107.
35. Nichols R. L., Smith J. W. Clinical aspects of anaerobic infections in the surgical patient. Am. J. Med. Tech. – 1975. – 41. – P. 431–6.
36. Кочеровец В. И., Михайлова В. С. Методи мікробіологічного аналізу неспорообразних анаэробних бактерій. М.: ТОО «Лабінформ». – 1995. – P. 6–7.
37. Necht D. W. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. Clin Infect Dis. – 2004. – 39. – P. 92–7.
38. Падейская Е. Н. Группа нитроимидазолов / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск. – МАКМАХ. – 2007. – С. 124–127.
39. Сидоренко С. В., Эйдельштейн М. В. Механизмы резистентности микроорганизмов / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск. – МАКМАХ. – 2007. – С. 19–31.
40. Patel E. H., Paul L. V., Casanueva A. I., Patrick S., Abratt V. R. Overexpression of the rhamnose catabolism regulatory protein, RhaR: a novel mechanism for metronidazole resistance in *Bacteroides thetaiotaomicron* // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – 64. – P. 267–273.
41. Breuil I., Dublanche A., Truffaut N., Sebald M. Transferable 5-nitroimidazole resistance in the *Bacteroides fragilis* group // Plasmid. – 1989. – 21. – P. 151–4.
42. Urban E., Soki I., Brazier J.S., Nagy E., Duerden B. I. Prevalence and characterization of *win* genes of *Bacteroides* spp. isolated in Hungary // Anaerobe. – 2002. – 8. – P. 175–79.
43. Brazier J. S., Stubbs S. L., Duerden B. I. Metronidazole resistance among clinical isolates belonging to the *Bacteroides fragilis* group: time to be concerned – // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – 44. – P. 580–1.
44. Cornick N. A., Cuchural G. I., Snyderman D. R. et al. The antimicrobial susceptibility patterns of the *Bacteroides fragilis* group in the United States, 1987 // J. Antimicrob. Chemother. – 1990. – 25. – P. 1011–9.
45. Brook I. Treatment of anaerobic infection // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2007. – 5 (6). – P. 991–1006.
46. Фомин П. Д. Периоперационная профилактика инфекционных осложнений: к вопросу о выборе антибиотика. Здоров'я України. Липень 2011
47. Наказ МОЗУ від 04.04.2008 № 181 «Про затвердження методичних рекомендацій «Епідемічний нагляд за інфекціями області хірургічного втручання та їх профілактика».
48. Pharmacokinetics and tissue penetration of a single dose of ornidazole (1,000 milligrams intravenously) for antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. C. Martin, B. Bruguerolle, M. N. Mallet, M. Condomines, B. Sastre and F. Gouin Antimicrob. Agents Chemother. – 1990. – 34(10). – P. 1921. – DOI: 10.1128/AAC.34.10.1921.