

## Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ®) в профилактике и лечении инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных

С. Д. МИТРОХИН, А. А. СОКОЛОВ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

## Amoxicillin/Sulbactam (Trifamox IBL®) in Prophylaxis and Therapy of Surgical Site Infections in Oncologic Patients

S. D. MITROKHIN, A. A. SOKOLOV

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

### Введение

До середины XIX века развитие у прооперированных пациентов «раздражающей лихорадки», сопровождаемой гнойным отделяемым из разреза, прогрессирующим сепсисом и часто смертью больного, считалось обычным явлением. Лишь к концу 60-х годов XIX века, после внедрения в практику принципов антисептики Джозефом Листером, частота послеоперационных инфекционных осложнений существенно снизилась. Работы Листера радикально изменили хирургию, превратив ее из деятельности, ассоциирующейся с инфекцией и смертью, в дисциплину, способную устранять страдания и продлевать жизнь.

Общепринятый в настоящее время термин для обозначения инфекционных осложнений в зоне оперативного вмешательства — «инфекции области хирургического вмешательства» (ИОХВ, Surgical Site Infections, SSI) — введен в практику Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (NNIS CDC) в 1992 г. [1], ими же разработаны классификация ИОХВ и определяющие критерии [2].

Под ИОХВ понимают инфекцию области хирургического разреза, органа или полости, возникающую в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата — до года).

В зависимости от глубины поражения и вовлечения анатомических структур выделяют:

- поверхностные ИОХВ разреза (кожа, подкожная клетчатка);
- глубокие ИОХВ разреза (фасция, мышцы);
- ИОХВ органа/полости.

Несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля, проблема ИОХВ продолжает оставаться актуальной вплоть до настоящего времени.

По данным NNIS CDC, ИОХВ являются вторыми по частоте (20%) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38—40% случаев инфекции у хирургических пациентов [2]. Частота возникновения ИОХВ варьирует, по данным зарубежных авторов, от 1 до 15%, в зависимости от вида оперативного вмешательства и состояния пациента [3, 4], причем около 2/3 из них локализуется в области разреза и лишь 1/3 затрагивает орган или полость в области хирургического доступа [2].

Развитие инфекции значительно замедляет заживление хирургической раны в послеоперационном периоде, ухудшает состояние пациентов и прогноз, а также повышает нагрузку на систему здравоохранения и финансовые затраты. Возникновение ИОХВ удлиняет сроки госпитализации в среднем на 7—10 суток [4, 5] и увеличивает затраты на лечение на 10—20% [6].

У пациентов с ИОХВ на 60% повышается вероятность пребывания в блоке интенсивной терапии (БИТ), а при развитии инфекции после выписки из стационара в 5 раз увеличивается вероятность повторной госпитализации [2, 7]. ИОХВ повышают относительный риск развития летального исхода у хирургических пациентов в среднем в 2,2 раза [7]. Доля данной патологии в структуре послеоперационной летальности достигает 75—77% [2, 6]. Нельзя не отметить, что хотя на долю ИОХВ органа/полости приходится только треть от всех ИОХВ, они являются причиной 93% летальных исходов, а также приводят к значительно более высокой стоимости курса терапии [8].

Если рассматривать проблему ИОХВ применительно к онкологическому стационару, то здесь ситуация еще более критическая и связано

© С. Д. Митрохин, А. А. Соколов, 2010

Адрес для корреспонденции: 143423 Московская область, дер. Степановское д, Городская клиническая больница № 62

это как с состоянием самих онкологических больных, так и с методами лечения опухолей. По данным [9], в 80-е гг. прошлого века бактериальная инфекция являлась непосредственной причиной смерти 87% больных лимфомами и 93% больных солидными опухолями. Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекционных процессов у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды, или приводят к изменению патогенных свойств представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов большинства больных зависит от способности их организма отвечать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому реакция больных с гранулоцитопенией и сопутствующим инфекционным заболеванием на терапию антибиотиками, как правило, является субоптимальной. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения этих пациентов является практически постоянным [10, 11].

За последние 30 лет также претерпели значительные изменения и подходы к лечению больных с нозокомиальной инфекцией. Это выразилось в как можно более раннем использовании в эмпирической антибактериальной терапии препаратов широкого спектра действия: цефалоспоринов III—IV поколения, фторхинолонов II—III поколения и карбапенемов [11, 12].

С одной стороны, это позволило снизить летальность среди больных от послеоперационных инфекционных осложнений, а с другой стороны, такое широкое и не всегда оправданное применение антибиотиков широкого спектра действия привело в конечном итоге к появлению множественноустойчивых госпитальных штаммов [12], что существенно снизило эффективность лечения этими дорогостоящими препаратами.

В этих условиях появление в клинической практике антибактериальных препаратов, активных в отношении подобных штаммов, имеет, несомненно, огромный интерес. Одним из таких препаратов и является амоксициллин/сульбактам [13], представляющий собой комбинацию из

амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз — сульбактама.

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином из группы аминопенициллинов, имеющим широкий спектр антибактериальной активности. Кардинальными отличиями амоксициллина от ампициллина являются:

- более высокая биодоступность при приеме внутрь (до 95%);
- более высокие и стабильные концентрации в крови и других биологических жидкостях;
- более высокая активность в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [14].

Сульбактам является полусинтетическим производным пенициллановой кислоты, является необратимым ингибитором и по своим характеристикам удовлетворяет условиям «идеального» ингибитора бета-лактамаз:

- обладает высокой стабильностью и активностью в жидких средах;
- обладает высокой степенью абсорбции в кишечнике (более 80%);
- может применяться как внутрь, так и парентерально;
- хорошо проникает в ткани организма;
- не индуцирует выработку бета-лактамаз;
- проявляет самостоятельную бактерицидную активность в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Acinetobacter* spp. [15].

В отличие от клавуланата сульбактам более стабилен в водном растворе, обладает самостоятельной антибактериальной активностью и более устойчив к действию большинства плазмидных бета-лактамаз. Сульбактам ингибирует бета-лактамазы II—IV классов [14].

Мета-анализ результатов 11 исследований *in vitro* активности амоксициллина/сульбактама выявил, что показатели чувствительности клинических штаммов к данному препарату составляют:

- 57% — для *Klebsiella* spp.;
- 76% — для *Escherichia coli*;
- 93% — для микст-культур;
- 100% — для *Bacteroides fragilis*;
- 100% — для метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*.

В том же мета-анализе были проанализированы результаты 30 клинических исследований, которые включали пациентов с инфекциями различных локализаций. Было доказано, что клиническая эффективность амоксициллина/сульбактама составляет более 90% и может достигать 100%.

Результатом мета-анализа стало заключение, что амоксициллин/сульбактам имеет широкий спектр антимикробной активности *in vitro* и высокоэффективен при применении у пациентов с инфекциями дыхательной системы, мочевыводящих путей, гинекологически и абдоминальными инфекциями, инфек-

циями кожи и мягких тканей, а также микст-инфекциями [16].

Цель настоящего исследования — определение рационального позиционирования амоксицилина/сульбактама (Трифамокс ИБЛ®) в онкологическом стационаре и разработка критериев его оценки применения в алгоритмах антибактериальной терапии (АТБ) и профилактики ИОХВ, действующих в нашей больнице.

## Материал и методы

Данная работа проводилась в течение 2008—2009 гг. и состояла из трёх этапов: эпидемиологического, микробиологического и клинического.

На первом этапе мы провели:

- изучение частоты встречаемости той или иной нозологической формы внутрибольничной инфекции (ВБИ), развившейся у больных, находящихся в БИТ и хирургических отделениях;
- изучение частоты возникновения ИОХВ (включая все три формы) в послеоперационном периоде у больных с опухолями пищеварительного тракта, респираторного тракта, мочевыводящей системы, репродуктивной системы и опухолями опорно-двигательного аппарата;
- оценку адекватности проводимой эмпирической АБТ в зависимости от нозологической формы ВБИ и локализации опухолевого процесса.

На втором этапе нашего исследования мы провели микробиологический мониторинг пациентов урологического отделения как отделения высокого риска по развитию ИОХВ в послеоперационном периоде.

В исследование включались штаммы клинически значимых уропатогенов. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [17]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием полуавтоматического анализатора «АТВ Expression» и автоматического анализатора «ВИТЕК 2» фирмы BioMerieux (Франция). Исследования чувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS на агаре Мюллера — Хинтона или методом серийных разведений («ВИТЕК 2»). Определение бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий проводилось с помощью тест-системы «АТВ BLSE» или тест — системы «AST — N0202», прилагающейся к анализатору «ВИТЕК 2» фирмы BioMerieux (Франция).

В качестве контроля использовались следующие тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Всего было исследовано 396 штаммов грамотрицательных (230) и грамположительных (166) бактерий.

Интерпретацию полученных данных осуществляли в соответствии с требованиями CLSI [18]. При использовании метода серийных разведений интерпретация проводилась экспертной программой анализатора «ВИТЕК 2».

Микробиологические исследования позволили нам определить ведущую госпитальную микрофлору в урологическом

отделении больницы и изучить ее чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов, в том числе, к ингибиторозащищённым пенициллинам.

Третий этап данной работы заключался в оценке клинической эффективности амоксицилина/сульбактама, который мы ввели как в схему периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП), так и в схемы эмпирической АБТ, разработанные специально для онкоурологических больных.

Для выбора наиболее эффективного антибиотика, подлежащего включению в схему ПАП для этой категории больных, мы провели сравнительное изучение эффективности ципрофлоксацина, цефуроксима и амоксицилина/сульбактама у пациентов, у которых планировалось оперативное вмешательство на органах мочевого выделения. Ожидаемым результатом от применения данных антибиотиков должно было стать достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение числа случаев ИОХВ в послеоперационном периоде.

Группу исследования составили 100 больных, госпитализированных в хирургическое отделение урологии Московской городской онкологической больницы № 62 по поводу рака мочевого пузыря в период с 2008 по 2009 гг. Средний возраст больных составил  $53,8 \pm 10,3$  лет, среди них мужчин — 55, женщин — 45. Из них были сформированы 4 группы по 25 человек в каждой. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, нозологической форме заболевания и тяжести состояния. Помимо этого, обязательным критерием включения пациента в исследование являлось отсутствие у него на предоперационном этапе общих и местных симптомов инфекции мочевыводящих путей (ИМП).

Характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Применённые схемы периоперационной профилактики по группам больных:

Вторая группа — ципрофлоксацин внутривенно по схеме:

- первая доза (0,4 г) за 40—60 мин до начала операции;
- вторая доза (0,4 г) через 12 ч после введения первой дозы.

Третья группа — цефуроксим внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) за 40—60 мин до начала операции;
- вторая доза (0,75 г) через 8 ч после введения первой дозы;
- третья доза (0,75 г) через 8 ч после введения второй дозы.

Четвертая группа — амоксициллин/сульбактам внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) за 40—60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,5 г) через 8 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,5 г) через 8 ч после введения второй дозы.

Выбор этих трёх антибиотиков для целей ПАП был определен полученными ранее результатами микробиологического мониторинга больных с раком мочевого пузыря [19].

Далее мы провели отбор среди пациентов урологического отделения больных с признаками ИОХВ. Учитывая, что для нозокомиальных инфекций характерно многообразие клинических форм, вызванных одним и тем же возбудителем, мы отбирали пациентов, у которых имелись следующие признаки послеоперационных ИОХВ:

- местная эритема;
- болезненность;

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование ( $n=100$ )**

Группа	Препарат, включённый в антибиотикопрофилактику	Пол		Возраст ( $M \pm m$ )	Основное заболевание
		М	Ж		
1-я	Без профилактики (контрольная группа)	14	11	$54,6 \pm 11,2$	Рак мочевого пузыря
2-я	Ципрофлоксацин	14	11	$55,3 \pm 11,4$	Рак мочевого пузыря
3-я	Цефуроксим	13	12	$52,5 \pm 9,8$	Рак мочевого пузыря
4-я	Амоксициллин/сульбактам	14	11	$53,3 \pm 9,1$	Рак мочевого пузыря
Всего		55	45	$53,8 \pm 10,3$	

**Таблица 2. Нозологические формы ВБИ, развившейся у онкологических больных в послеоперационном периоде**

ИОХВ (поверхностная + глубокая)	Нозологические формы ВБИ, частота встречаемости (%)			
	пневмония	лихорадка неясного генеза	сепсис	прочие
53,0	28,0	9,0	4,0	6,0

**Таблица 3. Частота возникновения ИОХВ в зависимости от локализации опухолевого процесса**

Локализация опухолевой патологии	Метод лечения	Антибиотик для ПАП*	Частота возникновения ИОХВ, %
Пищеварительный тракт	Хирургический	Цефазолин±метронидазол	13,0
Респираторный тракт	Хирургический	Цефазолин±метронидазол	15,0
Мочевыводящая система	Хирургический	Цефазолин±метронидазол	25,0
Репродуктивная система	Хирургический	Цефазолин±метронидазол	7,0
Опорно-двигательный аппарат	Хирургический	Цефазолин	14,0

**Примечание.** \* — периоперационная антибиотикопрофилактика.

**Таблица 4. Адекватность применения схем эмпирической АБТ в зависимости от локализации опухолевого процесса**

Локализация опухолевой патологии	Эмпирическая АБТ		Переход на целенаправленную АБТ, %
	эффективность первой линии, %	эффективность второй линии, %	
Пищеварительный тракт	53,0	26,0	21,0
Респираторный тракт	54,0	18,0	28,0
Мочевыводящая система	18,0	35,0	47,0
Репродуктивная система	56,0	28,0	16,0
Опорно-двигательный аппарат	65,0	25,0	10,0

- припухлость;
- расхождение краев операционной раны;
- раневое отделяемое;
- длительная гипертермия или вторая волна лихорадки;
- резкая болезненность в области послеоперационного рубца;
- замедление репаративных процессов в ране;
- лейкоцитоз, увеличение СОЭ
- симптомы интоксикации.

Ввиду того что местные признаки воспаления иногда бывает трудно интерпретировать, инфицированной послеоперационной раной мы считали ту, из которой выделялся экссудат.

Всего было отобрано 84 человека. Средний возраст больных составил  $49,8 \pm 10,3$  лет, среди них мужчин — 47 (56%), женщин — 37 (44%). Из них были сформированы две группы (по 42 человека): основная и сравнения. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, нозологической форме заболевания и тяжести состояния. В группе сравнения больные с признаками ИОХВ получали стандартные схемы эмпирической АБТ, разработанные и опубликованные нами ранее [20], в основной группе больные с признаками ИОХВ получали модифицированные схемы эмпирической АБТ. Модификация заключалась в том, что в эти схемы был введён амоксициллин/сульбактам в дозировке 1,5 г, режим дозирования — каждые 8 ч, режим введения — внутривенно или внутримышечно. Лечение амоксициллином/сульбактамом проводилось, как правило, в режиме комбинированной терапии: дополнительно назначались аминогликозиды (гентамицин или амикацин) и/или антифунгальный препарат флуконазол.

Эффективность АБТ оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [21]. Положительной клинической эффективностью мы считали случаи выздоровления и улучшения; другие критерии — свидетельствовали о неэффективности терапии. Положительной бактериологической эффективностью считались случаи элиминации и предполагаемой элиминации; другие бактериоло-

гические критерии свидетельствовали о бактериологической неэффективности терапии.

## Результаты и обсуждение

Эпидемиологические аспекты ВБИ, изученные нами на первом этапе нашего исследования, представлены в табл. 2—4.

Как видно из данных табл. 2 лидирующей нозологической формой ВБИ в онкологическом стационаре оказались ИОХВ, которые составляли более 50% от всех форм ВБИ.

Как видно из данных, приведённых в табл. 3, наибольшая частота возникновения послеоперационной раневой инфекции (25%) была отмечена у онкоурологических больных, а наименьшая — у больных с опухолями репродуктивной системы (7%). Таким образом, разница в частоте возникновения ИОХВ у больных с различной локализацией опухолевого процесса при одинаковых схемах ПАП составила от 1,5 до 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), что говорит о неадекватности применяемой нами схемы ПАП для онкоурологических больных.

Как видно из данных, приведённых в табл. 4, наибольший процент перехода на целенаправленную АБТ также был зафиксирован у больных отделения онкоурологии (47%), а эффективность первой линии эмпирической АБТ в этом отделении оказалась самой низкой — 18%.

Таким образом, благодаря эпидемиологическому этапу данного исследования мы установили следующее:

**Таблица 5. Количественная характеристика грамотрицательных уропатогенов у больных раком мочевого пузыря**

Показатели	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumo- niae</i>	<i>Acineto- bacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>	<i>Entero- bacter spp.</i>	<i>P. aeru- ginosa</i>	Всего
Число выделенных штаммов	88	48	34	18	14	14	14	230
Удельный вес бактерий в пуле, %	38	21	15	8	6	6	6	100

**Таблица 6. Количественная характеристика грамположительных уропатогенов у больных раком мочевого пузыря**

Показатели	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Всего
Число выделенных штаммов	125	33	8	166
Удельный вес бактерий в пуле, %	75	20	5	100

• ведущей нозологической формой ВБИ в нашем стационаре являлась ИОХВ: как поверхностная, так и глубокая её форма;

• у пациентов с опухолями мочевыводящей системы как ПАП, так и схемы эмпирической АБТ не являлись клинически адекватными и требовали пересмотра.

Полученные нами результаты микробиологического мониторинга, проведённого в отделении онкоурологии, представлены в табл. 5—8.

Как видно из приведённых в табл. 5 данных, лидирующими грамотрицательными уропатогенами являлись представители энтеробактерий: кишечная палочка и клебсиеллы, а также ацинетобактер, относящийся, наряду с синегнойной палочкой, к неферментирующим грамотрицательным бактериям (НГОБ). Вместе они составляли 74% от всех штаммов грамотрицательных бактерий, циркулирующих в отделении онкоурологии и являющихся этиологическими агентами ИОХВ.

Как видно из приведённых в табл. 6 данных, лидирующими грамположительными уропатогенами оказались энтерококки. Они составляли 75% всех штаммов грамположительных бактерий, циркулирующих в отделении онкоурологии и являющихся этиологическими агентами ИОХВ.

Как видно из приведённых из табл. 7 данных, ацинетобактер *in vitro* показал хорошую чувствительность к карбапенемам (>80%), цефтазидиму (76%), цефепиму (73%), амоксицилину/сульбактаму (69%) и амикацину (65%), но 55 и 71% выделенных штаммов ацинетобактера оказались устойчивы к пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину соответственно.

Анализ наших данных показал, что только 38% выделенных штаммов кишечной палочки были чувствительны к цефуроксиму, 16% из них демонстрировали уже умеренную устойчивость к этому антибиотику и 56% оказались резистентными. К цефтриаксону оказались чувствительными 61%, к цефепиму — 87%. Все штаммы кишечной палочки были чувствительны к имипенему и меропенему.

Наличие продукции БЛРС у выделенных штаммов кишечной палочки косвенно подтверждается данными по чувствительности этих штаммов к защищённым пенициллинам — более 70% из них оказались чувствительными к пиперациллину/тазобактаму и амоксициллину/сульбактаму.

Чувствительность штаммов *E. coli* к аминогликозидам оказалась на уровне цефалоспоринов III—IV поколения и карбапенемов. К фторхинолонам более 50% штаммов кишечной палочки демонстрировали устойчивость.

Чувствительность к защищённым пенициллинам клебсиелл оказалась достаточно высокой — только от 22 до 30% штаммов этого микроорганизма демонстрировали устойчивость к амоксициллину/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму. 72% штаммов клебсиелл были устойчивы к цефуроксиму, а 44% — к цефтриаксону. К фторхинолонам 56% штаммов клебсиелл были устойчивы. Из аминогликозидов высокая чувствительность (82%) была обнаружена только к амикацину.

Как видно из приведённых в табл. 9 данных, штаммы энтерококков, выделяемых от онкоурологических больных с ИОХВ, только в 24% случаев оказались устойчивыми к аминопенициллинам. И все штаммы этого патогена были чувствительны к ванкомицину.

Все штаммы золотистого стафилококка были чувствительны к ванкомицину. К оксациллину оказались чувствительными 73% штаммов, выделенных из мочи пациентов с ИОХВ. Результаты определения чувствительности штаммов золотистого стафилококка к другим беталактамам оказались следующими: к аминопенициллинам устойчивыми оказались 85% штаммов, к защищённым аминопенициллинам, наоборот, 71% штаммов демонстрировали свою чувствительность.

К эритромицину, линкомицину, офлоксацину и фузидиевой кислоте 61, 65, 68 и 90% штаммов были соответственно чувствительны.

Анализ полученных результатов третьего этапа нашего исследования показал следующее.

Среди 100 онкоурологических больных, которым были назначены различные схемы ПАП,

Таблица 7. Результаты определения чувствительности (в %) к антибиотикам грамотрицательных уропатогенов

Микроорганизмы	Категория чувствительности	Цефуроксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефепим	Имипенем	Меропенем	Амоксициллин/сульбактам		Пиперациллин/тазобактам	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
								Амоксициллин/сульбактам	Пиперациллин/тазобактам				
<i>Acinetobacter</i> spp.	S*	N/O	N/O	76	73	83	81	69	45	N/O	65	29	
	I			—	10	5	2	5	—		—	—	
	R		24		17	12	17	26	55		35	71	
<i>E. coli</i>	S*	38	61	N/O	87	100	100	73	77	45	81	42	
	I	16	—		—	—	—	—	10	—	10	—	
	R	56	39		13	—	—	27	13	55	9	58	
<i>Klebsiella</i> spp.	S*	28	56	N/O	76	100	100	68	60	34	82	44	
	I	—	14		10	—	—	2	18	—	—	2	
	R	72	30		14	—	—	30	22	66	18	56	

послеоперационный период у 35 пациентов осложнился развитием ИОХВ. Причем мы диагностировали наличие всех трёх форм, среди которых чаще всего диагностировалась ИОХВ органа (мочевого пузыря) — в 64% случаев.

Анализ частоты встречаемости случаев ИОХВ в каждой группе больных представлен в табл. 9.

Как видно из представленных в табл. 9 данных, наиболее часто инфекционные осложнения в послеоперационном периоде встречались у больных из первой (контрольной) группы (в 72% случаев), которым ПАП не проводилась

Во второй группе, где ПАП проводилась ципрофлоксацином, частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была ниже более чем в два раза по сравнению с первой группой — 32% ( $p < 0,05$ ).

В третьей группе, где ПАП проводилась цефуроксимом, частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была еще ниже, чем во второй группе (20%) и отличалась от первой группы более чем в три раза ( $p < 0,05$ ). Самая низкая частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных с раком мочевого пузыря была в четвертой группе (16%), где ПАП проводилась амоксициллином/сульбактамом. Разница в частоте встречаемости инфекционных осложнений у пациентов из первой и четвертой групп составляла 4, 5 раза ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, все используемые нами схемы ПАП во всех трёх основных группах достоверно оказались эффективными по сравнению с контрольной.

Хотя мы и не выявили ( $p > 0,05$ ) статистически достоверной разницы в частоте возникновения ИОХВ у больных из второй, третьей и четвертой групп, можно говорить о том, что прослеживается определённая тенденция к снижению числа случаев возникновения послеоперационных ИОХВ при применении схемы ПАП с амоксициллином/сульбактамом, нежели чем при применении схем ПАП с цефуроксимом, и уж тем более с ципрофлоксацином, в онкоурологическом отделении нашей больницы.

Как уже говорилось выше, нами было обследовано и проведено лечение 84 онкоурологических больных с признаками развившейся ИОХВ. Полученные результаты представлены в табл. 10.

Как видно из приведённых в табл. 10 данных, более чем в 1,5 раза уменьшилось число случаев перехода на целенаправленную АБТ ИОХВ, развившуюся в послеоперационном периоде у больных с локализацией опухолевого процесса в мочевыводящей системе. Это было связано с тем, что эффективность первой линии эмпирической АБТ ИОХВ онкоурологических больных после введения в неё амоксициллина/сульбактама повысилась более чем в 2,5 раза и практически сравнялась с эффективно-

**Таблица 8. Результаты чувствительности (в %) к антибиотикам грамположительных уропатогенов**

Антибиотики	<i>S.aureus</i> S, %*	<i>E.faecalis</i> S, %*
Ампициллин	15	51
Амоксициллин/клавуланат	71	Н/О
Оксациллин	73	Н/О
Цефазолин	66	Н/О
Офлоксацин	68	Н/О
Эритромицин	61	Н/О
Линкомицин	65	Н/О
Ко-тримоксазол	12	Н/О
Ванкомицин	100	100
Фузидиевая кислота	90	Н/О

**Примечание.** \* S — чувствительные; I — умеренно устойчивые; R — устойчивые; Н/О — чувствительность не определялась.

**Таблица 9. Частота встречаемости случаев госпитальной инфекции в зависимости от схемы антибиотико-профилактики**

Группа	Схема антибиотикопрофилактики	Количество заболевших	Частота развития госпитальной инфекции, %
1-я	Контрольная группа (25 чел)	18	72
2-я	Ципрофлоксацин (25 чел)	8	32
3-я	Цефуросим (25 чел)	5	20
4-я	Амоксициллин/сульбактам (25 чел)	4	16

**Таблица 10. Адекватность применения амоксициллина/сульбактама в схемах эмпирической АБТ ИОХВ**

Группа	Локализация опухолевой патологии	Эмпирическая АБТ		Переход на целенаправленную АБТ, %
		эффективность первой линии, %	эффективность второй линии, %	
Основная	Мочевыводящая система	49,0	24,0	27,0
Контрольная	Мочевыводящая система	18,0	35,0	47,0

стью подобной терапии ИОХВ других локализаций (см. табл. 4).

## Заключение

ИОХВ в настоящее время являются актуальной проблемой для онкологического стационара, составляя до 50% всех нозологических форм ВБИ. В связи с этим разработка и внедрение в практику отделений хирургического профиля данного стационара адекватных схем, как ПАП, так и эмпирической АБТ, является насущным и крайне необходимым делом.

Как уже сообщалось нами ранее, несмотря на знание современных тенденций распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди нозокомиальных микроорганизмов, проблема разработки рациональных алгоритмов (схем) лечения и профилактики инфекционных осложнений у больных с опухолевым процессом для каждого конкретного онкологического стационара остается достаточно актуальной, особенно при отсутствии четкой системы микробиологического мониторинга [22]. Поэтому в нашем стационаре, начиная с 2002 г., обязательно проводится микробиологический мониторинг, позволяющий определить рациональное позиционирование того или иного антибиотика как в схемах ПАП, так и в схемах АБТ.

Проведённые исследования по определению рационального позиционирования амоксициллина/сульбактама (Трифамокса ИБЛ®) в онкологическом стационаре показали, что препарат высокоактивен в отношении госпитальных штаммов как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, циркулирующих в отделении онкоурологии и являющихся этиологическими агентами ИОХВ в этом отделении нашего стационара.

Введение амоксициллина/сульбактама в разработанные, специально для пациентов с локализацией опухолевого процесса в мочевыделительной системе, схемы ПАП и эмпирической АБТ позволило нам:

- существенно снизить частоту возникновения в послеоперационном периоде ИОХВ у онкоурологических больных;
- значительно повысить уровень эффективности эмпирической АБТ, приблизив его к значению, сходному с таковым для других локализаций опухолевого процесса.

Таким образом, его применение для лечения онкоурологических больных с нозокомиальной инфекцией объективно оправдано.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Horan T. C., Gaynes R. P., Martone W. J. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 10: 606—608.
2. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Ibid* 1999; 20: 4: 247—278.
3. Guidelines on Prevention and Control of Hospital-Associated Infections. World Health Organization 2002; 50.
4. Surveillance of Surgical Site Infection in England: October 1997 — September 2005. London: Health Protection Agency 2006.
5. Razavi S. M., Ibrahimpoor M., Sabouri Kashani A. et al. Abdominal surgical site infections: incidence and risk factors at an Iranian teaching hospital. *BMC Surg* 2005; 5: 2—7.
6. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей / Под ред. В. Д. Федорова, В. Г. Плешкова, Л. С. Страчунского. Смоленск, 2004; 18.
7. Kirkland K. B., Briggs J. P., Trivette S. L. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 11: 725—730.
8. Poulsen K. B., Bremmelgaard A., Sorensen A. I. et al. Estimated costs of postoperative wound infections. A case-control study of marginal hospital and social security costs. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 283—295.
9. Родригес В., Кетчел С. Дж. Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями. Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Дж. У. Ярбо, Р. С. Борнштейна. Пер. с англ. М.: 1985; 264—291.
10. Инфекции в онкологии / Под ред. М. И. Давыдова, Н. В. Дмитриевой. М.: 2009; 472.
11. Митрохин С. Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение. *Фарматека* 2003; 13: 26—33.
12. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: 2000; 144.
13. Козлов П. С., Веселов А. А. Амоксициллин/сульбактам — новый представитель ингибиторзащищенных бета-лактамов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 2: 8: 173—185.
14. Bryskier A. Penicillins. In: *Antibacterial and Antifungal Agents* / Ed. Bryskier A. ASM-Press (Washington DC), 2005.
15. Kazmierczak A. Beta-Lactamase Inhibitors. In: *Antibacterial and Antifungal Agents* / Ed. Bryskier A. ASM-Press (Washington DC), 2005.
16. Pensotti C., Arduino R., Giannone C., Stamboulian D. Meta-analysis sobre la actividad *in vitro* e *in vivo*, eficacia y tolerancia de la combinacion amoxicilina (AM)-sulbactam (S) en humanos. *Prensa Med Argent* 1998; 85: 515—522.
17. Reisner B. S., Woods G. L., Thomson R. B. et al. Specimen Processing. *Manual of Clinical Microbiology* / Murray P. R., Baron E. J., Tenover F. C., Tenover P. C. et al. eds. 7th ed., Washington. 1999; 64—104.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Suppl. Tab., M 100 — S 10, 2006.
19. Митрохин С. Д., Соколов А. А., Минаев В. И. и др. Применение антибиотиков широкого спектра действия в терапии инфекционных осложнений после радикальных операций по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. *Росс онкол журн* 2005; 4: 39—42.
20. Соколов А. А., Митрохин С. Д., Максон А. Н. Практические рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии онкологических больных с госпитальной инфекцией. *Росс онкол журн* 2006; 5: 41—45.
21. Европейское руководство по клинической оценке противoinфекционных средств / Под ред. Т. R. Veam, D. N. Gilbert, C. M. Kunin. Пер. с англ. Смоленск, 1996; 15—40.
22. Митрохин С. Д. Значимость микробиологической лаборатории в современной системе инфекционного контроля многопрофильного стационара (в плане профилактики и лечения госпитальных инфекций). *Consilium Medicum* 2002; 4: 1: 42—45.