

УДК 616.381-008.87-085.281

Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций

(По материалам рекомендаций Североамериканского общества
по хирургическим инфекциям)

Н.А. Ефименко, А.С. Базаров

Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,
Москва, Россия

Лечение *интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) по-прежнему остается актуальной проблемой хирургии. В настоящей статье представлен анализ рекомендаций по антимикробной терапии ИАИ, опубликованных в конце 2002 г. Североамериканским обществом по хирургическим инфекциям, с учетом особенностей клинической практики в России. Рассмотрены такие принципиальные во-

просы терапии ИАИ, как категории пациентов, которым необходимы антибактериальная терапия и определение ее оптимальной продолжительности. Представлены основные режимы антибиотикотерапии, обладающие по результатам большого количества проспективных контролируемых исследований высокой клинической эффективностью. Установлены факторы риска неэффективно-

сти терапии и развития летального исхода у пациентов с ИАИ. Показаны особенности выбора антимикробной терапии у этой категории больных, определены основные направления для будущих исследований в области совершенствования антибактериальной терапии ИАИ.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, интраабдоминальные инфекции, антимикробная терапия, рекомендации.

Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Infections (According to the guidelines of Surgical Infection Society)

N.A. Efimenko, A.S. Bazarov

Department of Surgery, State Institute of Postgraduate Medical Education of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Treatment of *intra-abdominal infections* (IAI) is a significant problem in surgery. Taking into consideration the clinical prac-

tice in Russia, this paper presents an analysis of guidelines on antimicrobial therapy for IAI, developed by Surgical Infection Society and published in 2002. The main issues of antimicrobial therapy of IAI, such as patient selection and optimal duration of antimicrobial therapy are considered. Recommended their antimicrobial agents and combinations for treatment of IAI, which were shown in large number of

prospective controlled trials to have high clinical efficacy, are listed. Risk factors for treatment failure and death in patients with IAI are identified. Choice of antimicrobials in higher-risk patients is provided as well. Relevant areas for future investigations, focusing on improving antimicrobial therapy of IAI, are presented.

Key words: abdominal surgery, intra-abdominal infections, antimicrobial therapy, guidelines.

Контактный адрес:
Николай Алексеевич Ефименко
105229, Москва, Госпитальная пл., 3,
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,
кафедра хирургии ГИУВ МО РФ
Факс: (095) 263-5528
Эл. почта: sis-r@krasno.ru,
bazarov@krasno.ru

Введение

Интраабдоминальные инфекции (ИАИ) являются актуальной проблемой современной медицины. В структуре хирургической заболеваемости и летальности они занимают одно из ведущих мест. Клинически важная особенность ИАИ, во многом определяющая неудовлетворительный прогноз, – быстрое развитие генерализованной реакции макроорганизма в ответ на инфекционный процесс, обусловленной действием бактериальных эндо- и экзотоксинов и медиаторов воспаления. Эффективность терапии больных с установленным диагнозом ИАИ во многом зависит от своевременно начатой эмпирической антибиотикотерапии.

Расширяющиеся в последние десятилетия возможности использования антибактериальных препаратов в терапии хирургических инфекций сопряжены с необходимостью решения ряда проблем, основными из которых являются нерациональное использование антибиотиков и, как следствие, рост резистентности к ним микрофлоры. В связи с этим чрезвычайно важно появление руководств и рекомендаций, посвященных вопросам антибиотикопрофилактики и терапии хирургических инфекций, созданных на основе результатов современных клинических исследований с учетом требований доказательной медицины.

Необходимо отметить, что проведение адекватных клинических исследований на современном уровне требует больших экономических затрат, что значительно ограничивает возможность их повсеместного выполнения. Тем не менее только результаты подобных исследований должны приниматься за основу при разработке практических рекомендаций и руководств.

Полученные в последние 10 лет результаты клинических исследований обеспечили дальнейшее развитие представлений об использовании антимикробных препаратов при хирургических инфекциях. *Североамериканское общество по хирургическим инфекциям* (Surgical Infection Society – SIS) в числе первых серьезно подошло к вопросу создания практических рекомендаций по антимикробной терапии ИАИ.

Опубликованные в конце 2002 г. рекомендации [1] представляют собой обновленную в соответствии с современными принципами доказательной медицины и значительно расширенную версию предыдущего руководства, вышедшего в 1992 г. [2].

По сравнению с версией 1992 г. суть новизны последнего издания состоит в том, что представленные рекомендации разделены по категориям на основании принципов доказательной медицины. С этой целью все клинические исследования, использовавшиеся для разработки рекомендаций, отнесены к одному из *трех* классов в зависимости от качества исследования и достоверности полученных в них данных.

К классу I отнесены результаты проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований или метаанализа нескольких исследований такого дизайна.

К классу II отнесены результаты проспективных клинических исследований без рандомизации и других клинических исследований, в которых данные оценивались проспективно, а также результаты ретроспективных исследований, основанных на достоверных данных (обсервационные, когортные исследования, исследования распростра-

ненности и по типу «случай – контроль»).

В класс III включены данные неконтролируемых исследований с ретроспективным анализом результатов, описания серий случаев или обзоры единичных сообщений, а также мнения экспертов.

Более того, для каждой рекомендации определялась категория доказательности данных, на которых они основаны.

Рекомендации *категории 1* основаны на качественных научных доказательных данных, те есть подтверждены результатами, полученными преимущественно в клинических исследованиях класса I.

Рекомендации *категории 2* основаны на достоверных научных доказательных данных, те есть подтверждены ограниченными данными, полученными в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях или в других хорошо спланированных проспективных или ретроспективных исследованиях, и согласуются с мнением экспертов в этой области.

Категория 3 – это рекомендации, основанные преимущественно на небольшом количестве данных или результатах неконтролируемых исследований, а также мнениях отдельных экспертов.

Среди множества вопросов, на которые необходимо ответить в соответствии с комплексным подходом к терапии ИАИ, в рекомендациях основное внимание уделено следующим аспектам.

1. Каким пациентам с ИАИ показана антимикробная терапия? На основании каких критериев можно разделить пациентов с микробной контаминацией брюшной полости, которым достаточно профилактического назначения антибиотиков, и больных, у которых имеется ИАИ и

которые нуждаются в антибактериальной терапии?

2. Какова длительность применения антибиотиков у больных с ИАИ?

3. Какие режимы антибактериальной терапии могут быть рекомендованы для терапии ИАИ? Какова сравнительная эффективность различных режимов?

4. Какие факторы риска следует оценивать для выявления пациентов с высокой вероятностью неэффективности у них стартовой антимикробной терапии? Необходимо ли у таких больных усиливать выбранный режим антибактериальной терапии с целью снижения риска ее неэффективности?

Наряду с указанными проблемами в рекомендациях определены приоритетные направления для дальнейших исследований в области совершенствования антибактериальной терапии ИАИ.

В настоящее время в России в большинстве случаев отсутствуют необходимые ресурсы для собственных крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных вопросам антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии хирургических инфекций. Поэтому приводимые в рекомендациях SIS положения являются чрезвычайно актуальными, так как дают практическим врачам доказательные данные, позволяют сопоставить сложившиеся подходы и направления будущего развития проблемы терапии ИАИ в нашей стране и за рубежом.

Каким пациентам с ИАИ следует назначать антибактериальную терапию?

Формы ИАИ, рассматриваемые в предыдущих и обновленных рекомендациях, включают *вторичный* и *третичный перитонит*, а также *интраабдоминальные абсцессы*.

Перитонит – наиболее распространенная форма ИАИ. На практике чаще приходится иметь дело с вторичным перитонитом: внебольничным, развившимся в результате прогрессирования острых воспалительно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости или их повреждений, и госпитальным, или послеоперационным. Третичный перитонит – возможный исход вторичного перитонита, представляет собой классический пример оппортунистической инфекции, вызванной маловирулентными полирезистентными микроорганизмами [3].

В рекомендациях SIS не рассматриваются первичный перитонит, инфекции, связанные с наличием постоянных дренажей брюшной полости, первичными заболеваниями мочеполовой сферы или гинекологической патологией, а также ограниченные ИАИ, которые не требуют хирургического вмешательства. Также не рассматривается использование антибиотиков с целью периперационной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства, возникающих после абдоминальных операций.

Несмотря на то что различия между лечебным и профилактическим использованием антимикробных препаратов, как правило, очевидны, иногда возникают ситуации, когда применение антибиотиков носит промежуточный характер. К ним относятся случаи, когда у пациентов незадолго до операции или во время ее проведения произошла массивная микробная контаминация брюшной полости, а также когда в брюшной полости имеется ограниченный пределами одного органа очаг инфекции, который может быть радикально удален хирургическим путем.

Многочисленные проспективные исследования проводились с

целью установить, какие пациенты нуждаются только в периперационной антибиотикопрофилактике (не более 24 ч) и какие – в назначении курсов антимикробной терапии в послеоперационный период.

В клинических исследованиях (к л а с с I) с участием больных с травматической перфорацией кишечника, операция у которых проведена без необоснованной задержки, получены достоверные доказательства того, что назначение антибиотиков в течение не более 24 ч является адекватным у большинства пациентов с контаминацией брюшной полости [4–6]. Данный подход также должен использоваться у экстренно оперированных пациентов с ятрогенной перфорацией кишечника, например при эндоскопических повреждениях толстой кишки или случайном вскрытии просвета тонкой кишки во время хирургического вмешательства.

Более того, имеются ограниченные данные об отсутствии необходимости назначения курса антибактериальной терапии у неотложно оперированных пациентов с перфорацией желудка и двенадцатиперстной кишки [7]. В то же время общепризнанно, что при перфорации тонкой или толстой кишки, оперированной через 12 ч и позже, а также при перфорации желудка или двенадцатиперстной кишки, оперированной через 24 ч и более, развивается ИАИ. В связи с этим таким больным показана антимикробная терапия.

Пациенты с очагом воспаления или инфекции в брюшной полости, который может быть радикально удален во время хирургического вмешательства, составляют другую группу, для которой достаточно проведения антибиотикопрофилактики. В клинических исследованиях (к л а с с II)

показано, что при отсутствии перфорации или признаков инфицирования перитонеальной жидкости при остром, в том числе гангренозном, аппендиците, остром, в том числе гангренозном, холецистите, а также при некрозе кишки, развившемся вследствие окклюзии брыжеечных сосудов или странгуляционной кишечной непроходимости, адекватным является назначение антимикробных препаратов на срок не более 24 ч [7, 8].

Однако это не касается пациентов, у которых инфекция распространилась за пределы первичной анатомической области, а также больных с обнаруженной во время операции гнойной или инфицированной перитонеальной жидкостью. В связи с подтверждением у таких пациентов перитонита им показана антибактериальная терапия.

В таблице перечислены хирургические состояния, при которых не рекомендуется про-

положениями. Так, например, при неперфоративных формах острого аппендицита и острого холецистита наша тактика заключается в проведении короткого курса антибактериальной терапии в течение 24 ч с применением того же антибиотика, который использовался для перитонеальной антибиотикопрофилактики [9].

Практические рекомендации

1. Пациенты с микробной контаминацией брюшной полости вследствие травматических или ятрогенных повреждений кишечника, оперированные в первые 12 ч (*категория 1*), а также больные с перфорацией желудка или двенадцатиперстной кишки, оперированные в первые 24 ч (*категория 3*), не рассматриваются как имеющие ИАИ. В этих ситуациях показано введение антибиотиков с профилактической целью длительностью не более 24 ч.

2. Пациентам с очагом воспа-

целью длительностью не более 24 ч (*категория 2*).

3. Более распространенные по сравнению с указанными выше патологические состояния необходимо рассматривать как ИАИ, в связи с чем такие пациенты должны получать антибактериальную терапию в течение более 24 ч (*категория 3*).

Длительность антибактериальной терапии

В данной главе представлены основные подходы к выбору оптимальной длительности антибактериальной терапии ИАИ. В практике военных хирургов и реаниматологов нет четких рекомендаций по продолжительности режимов антибиотикотерапии. Это касается главным образом осложненных форм ИАИ. При анализе публикаций отечественных авторов также не выявлено единого мнения по этому аспекту терапии ИАИ.

Эксперты SIS считают данный вопрос одним из наиболее противоречивых, что, в частности, связано с отсутствием крупных исследований к л а с с а I, в которых бы целенаправленно изучался этот аспект.

Таким образом, представленные рекомендации, касающиеся оптимальной длительности антибактериальной терапии ИАИ, основаны на ограниченных данных и мнениях экспертов в этой области.

Многие исследователи признают, что для большинства пациентов с ИАИ короткие курсы антибактериальной терапии более предпочтительны, чем длительные курсы. Короткие курсы лечения антибиотиками позволяют сократить использование дорогих и потенциально токсичных препаратов, предотвратить распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов в стационаре.

Состояния, не являющиеся показанием к назначению антибактериальной терапии

Травматические и ятрогенные перфорации тонкой кишки, оперированные в первые 12 ч

Перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки, оперированные в первые 24 ч

Острый, в том числе гангренозный, аппендицит без перфорации

Острый, в том числе гангренозный, холецистит без перфорации

Трансмуральный некроз кишки вследствие окклюзии сосудов брыжейки (тромбоз, тромбоэмболия) без перфорации и при отсутствии перитонита или абсцесса

водить антибактериальную терапию, то есть назначать антимикробные препараты в течение более 24 ч [1].

Накопленный в лечебно-профилактических учреждениях Вооруженных Сил РФ практический опыт, а также анализ работ отечественных авторов позволяют согласиться с изложенными

лечения, который можно радикально удалить хирургическим путем, например, с острым, в том числе гангренозным, аппендицитом или холециститом без перфорации, а также с некрозом кишки или кишечной непроходимостью без перфорации и перитонита показано назначение антибиотиков с профилактической

В рекомендациях 1992 г. для большинства пациентов с ИАИ адекватной считалась антимикробная терапия продолжительностью 5–7 дней [2]. Более того, некоторые эксперты предлагали более короткие курсы лечения антибиотиками [10].

В настоящее время наибольшее распространение получили два подхода к определению оптимальной длительности антимикробной терапии.

Первый подход основан на использовании протоколов, в которых длительность антибиотикотерапии определяется данными, полученными при первичном хирургическом вмешательстве. Больные с локальными ограниченными ИАИ получают антимикробную терапию в течение 2 дней, в то время как пациентам с распространенным перитонитом антибиотики назначают на срок до 5 дней.

Целесообразность данного подхода подтверждена результатами двух клинических исследований (к л а с с II), в которых при сравнении с результатами ранних исследований более длительных курсов лечения антибиотиками не выявлено увеличения частоты неудовлетворительных исходов при ограничении максимальной продолжительности антибиотикотерапии до 5 дней [7, 8].

Второй подход предполагает определение оптимальной продолжительности антибактериальной терапии на основании анализа симптомов и признаков инфекции у пациента. Целесообразность использования этого подхода подтверждена данными наблюдательных исследований, продемонстрировавших низкую частоту неудовлетворительных исходов у больных, у которых в момент прекращения антимикробной терапии были нормальными температура тела и общее

количество лейкоцитов в крови [11, 12].

Более того, одно исследование к л а с с I и два исследования к л а с с II показали, что отмена антибиотиков по мере разрешения клинических симптомов инфекции оказалась таким же эффективным подходом, как и курсы терапии с фиксированной продолжительностью, и даже приводила к сокращению длительности лечения антибиотиками [13, 14].

Распространенным является пролонгированное использование антимикробных препаратов при сохраняющейся лихорадке или лейкоцитозе. Результаты наблюдательных исследований показали, что такие больные составляют группу высокого риска по неэффективности терапии. Однако эти же исследования продемонстрировали, что сохранение клинических признаков инфекции, как правило, указывает на наличие очага инфекции, для ликвидации которого наиболее целесообразно дополнительное хирургическое вмешательство, а не увеличение длительности антимикробной терапии [11, 12].

Более того, отсутствуют проспективные клинические исследования, которые бы подтвердили, что пролонгированные курсы лечения антибиотиками улучшают исход у большинства пациентов с персистирующими после первичного вмешательства по поводу ИАИ симптомами инфекции.

Итак, большинство экспертов считает, что при сохраняющихся клинических признаках инфекции предпочтительно проведение дополнительного обследования с целью выявления очага инфекции в брюшной полости или другой анатомической области и при необходимости выполнение адекватного хирургического вмешательства, а не увеличение про-

должительности антимикробной терапии.

В то же время необходимо отметить, что имеются ограниченные данные, полученные в исследованиях к л а с с III, показывающие, что длительные курсы антимикробной терапии могут считаться обоснованными у определенной категории пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля над очагом инфекции. В одном ретроспективном клиническом исследовании показано, что у пациентов, которым проводились открытые операции по поводу персистирующего бактериального перитонита, короткие курсы лечения антибиотиками сопровождались более высокой частотой рецидивов инфекции [15].

Назначение длительных курсов антимикробной терапии может быть оправданно у пациентов с распространенными ИАИ, сопровождающимися некрозом тканей забрюшинного пространства, у которых невозможен адекватный контроль над первичным очагом инфекции, а также у больных с третичным перитонитом, неоднократно не отвечающих на проводимые курсы лечения.

Практические рекомендации

1. Длительность антимикробной терапии у большинства пациентов с подтвержденной ИАИ должна составлять не более 5 (*категория 2*) или 7 дней (*категория 3*). Оптимальная продолжительность антимикробной терапии ИАИ может основываться на интраоперационных данных, полученных во время первичного хирургического вмешательства (*категория 3*). Антимикробная терапия может быть прекращена при исчезновении клинических признаков инфекции, таких, как лихорадка и лейкоцитоз (*категория 2*).

2. Сохраняющиеся клинические признаки инфекции по истечении рекомендуемого срока антимикробной терапии требуют проведения соответствующего дополнительного обследования по выявлению очага инфекции, а не пролонгирования курса антибиотикотерапии (*категория 3*).

3. При невозможности адекватного контроля над очагом инфекции может считаться обоснованным использование длительных курсов антимикробной терапии (*категория 3*).

Рекомендуемые режимы антибактериальной терапии

Одна из особенностей ИАИ – их полимикробная этиология, связанная с ассоциациями аэробов и анаэробов, что также определяет сложность клинической оценки микробиологических данных. По этим причинам основополагающий принцип антибактериальной терапии ИАИ заключается в необходимости применения препаратов, активных в отношении аэробов семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробов, среди которых наиболее часто встречается *Bacteroides fragilis*.

Рекомендуемые для монотерапии ИАИ препараты включают: ингибиторозащищенные β -лактамы (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (цефокситин, цефотетан)¹ [1].

Следует отметить, что в России существует также возможность применения ингибиторозащищенного цефалоспоринона – цефоперазона/сульбактама. Перспективу представляет монотера-

пия моксифлоксацином – новым фторхинолоном, активным не только в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробов, но и анаэробов.

В качестве комбинированных режимов терапии рекомендуются цефуроксим или цефалоспорины III–IV поколений + антианаэробный препарат (метронидазол или клиндамицин), цiproфлоксацин² + метронидазол, аминогликозид + антианаэробный препарат³ [1]. Предполагается, что список антимикробных препаратов для терапии ИАИ будет расширяться по мере получения и публикации данных проспективных клинических исследований эффективности новых антибиотиков.

Эксперты SIS отмечают, что литературные данные, касающиеся выбора адекватного режима терапии ИАИ, не позволяют четко сформулировать рекомендации. Проведенные исследования, как правило, планировались в целях демонстрации эквивалентной клинической эффективности сравниваемых препаратов, а не преимуществ использования одного из них. Более того, у большинства пациентов, включенных в исследования, имелись внебольничные ИАИ, такие, как перфоративный аппендицит, а течение заболевания не было тяжелым.

Так как большинство режимов антибактериальной терапии обладает приблизительно одинаковой эффективностью у пациентов с нетяжелыми внебольничными инфекциями, то в этой категории предпочтение следует отдавать менее токсичным и ме-

нее дорогим препаратам, имеющим узкий спектр активности. К ним относятся, например, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат.

Рекомендации по использованию ступенчатой терапии (переходу с внутривенного пути введения на пероральные формы того же антибиотика) подтверждаются результатами исследований классов I и III. Так, в одном проспективном клиническом исследовании показано, что ступенчатая терапия ИАИ комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол обладает сходной клинической эффективностью с традиционным режимом терапии имипенемом [16]. В нескольких других исследованиях сравнивалась эффективность ступенчатой терапии фторхинолонами, метронидазолом и амоксициллином/клавуланатом [17–19], при этом переходили с внутривенного на пероральный путь введения этих препаратов при появлении возможности приема пищи через рот.

В последние годы в терапии пациентов с ИАИ все реже применяются аминогликозиды, что отчасти связано с токсичностью этих препаратов. Однако неэффективность терапии аминогликозидами в равной степени связана с их неправильным дозированием и достижением субтерапевтических концентраций в сыворотке крови. Эти обстоятельства приводят к неудовлетворительным результатам лечения [20].

В связи с изложенным необходимо проводить мониторинг концентрации аминогликозидов в сыворотке крови при их назначении в разделенной суточной дозе. Избежать проблемы использования недостаточных доз позволяет назначение аминогликозидов один раз в сутки.

По результатам одного боль-

¹ В России не применяются.

² Кроме цiproфлоксацина можно использовать и другие фторхинолоны, такие, как левофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин.

³ Многие авторы считают такой режим терапии устаревшим.

шого метаанализа клинических исследований эффективности терапии пациентов с различными инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями, этот режим продемонстрировал сходную эффективность с режимами, в которых аминогликозиды назначали в разделенной на 2 введения суточной дозе, а его использование было связано с меньшей частотой нежелательных лекарственных реакций [21].

В двух проспективных клинических исследованиях была подтверждена клиническая эффективность однократного введения аминогликозидов при ИАИ [22, 23].

Широко распространенная в прежние годы в нашей стране традиционная терапия ИАИ комбинацией клиндамицин (линкомицин) + аминогликозид в настоящее время потеряла свою актуальность. Это связано не только с возрастанием резистентности *B. fragilis* к линкосамидам, но и с недостаточной активностью такой комбинации в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных аэробов.

По мнению большинства экспертов, необходимость назначения антимикробных препаратов, активных в отношении *Enterococcus spp.*, при лечении ИАИ остается спорной. В проспективных клинических исследованиях, в которых сравнивалась эффективность карбапенемов или ингибиторозащищенных β -лактамов с таковой режимов терапии, в спектр активности которых не входили энтерококки, не выявлено достоверного улучшения исхода заболевания при использовании первых из перечисленных режимов [16, 17, 19, 20, 24–44].

Таким образом, в большинстве случаев внебольничных ИАИ активность в отношении энтерококков не должна являться кри-

терием выбора оптимального режима антибактериальной терапии.

Остается спорным вопрос о необходимости микробиологического исследования интраоперационного материала для решения вопроса о выборе адекватной терапии ИАИ, особенно внебольничного происхождения. Пока отсутствуют проспективные клинические исследования, которые бы подтверждали, что коррекция эмпирической антибактериальной терапии на основании данных бактериологического исследования снижает частоту неудовлетворительных результатов лечения. У больных с сохраняющимися клиническими признаками инфекции часто меняют антибиототики. Однако у таких пациентов более целесообразно дополнительное обследование с целью выявления источника инфекции, чем коррекция стартовой антибактериальной терапии.

Микробиологическое исследование интраоперационного материала при нозокомиальных ИАИ считается желательным. Выделение возбудителей ИАИ и получение гемокультуры должно использоваться в первую очередь для выявления антибиотикорезистентных штаммов, поскольку они могут быть основной причиной неэффективности терапии. Следует подчеркнуть, что бактериологическое исследование дренажей не является достоверным и информативным методом микробиологической диагностики ИАИ.

Практические рекомендации

1. Антибактериальная терапия ИАИ должна включать препараты, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов. Перечисленные режимы терапии обладают сходной клинической эффективностью (*категория 1*).

2. Для лечения пациентов с нетяжелым течением внебольничных ИАИ следует отдавать предпочтение ингибиторозащищенным β -лактамам, таким, как ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат (*категория 3*).

3. Целесообразно использовать ступенчатую терапию комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол (*категория 2*) или амоксициллином/клавуланатом (*категория 3*) у пациентов, сохраняющих возможность перорального приема пищи.

4. У пациентов, получающих аминогликозиды для лечения ИАИ, предпочтительным считается однократное введение всей суточной дозы (*категория 2*). При введении аминогликозидов более 1 раза в сутки необходимо проводить лекарственный мониторинг для контроля достижения терапевтической концентрации антибиотика в сыворотке крови (*категория 3*).

5. В большинстве случаев при внебольничных ИАИ не требуется включения в режимы антибактериальной терапии препаратов, обладающих активностью в отношении энтерококков (*категория 2*).

6. Необходимость рутинного культурального исследования интраоперационного материала у пациентов с внебольничными ИАИ остается спорной. Отсутствуют доказательства того, что коррекция стартовой антибактериальной терапии на основании результатов микробиологического исследования улучшает исход заболевания (*категория 3*).

В военных госпиталях Министерства обороны РФ по поводу ИАИ ежегодно лечатся около 4500 больных. Нами накоплен большой практический опыт в лечении данного вида инфекций. При этом всегда учитываем появляющиеся новые данные веду-

щих учреждений гражданского здравоохранения, а также мнения отечественных экспертов.

Успех лечения ИАИ во многом зависит от адекватного хирургического вмешательства и антибактериальной терапии в ранний послеоперационный период. Кроме того, в комплексном лечении важное значение имеют инфузионно-трансфузионная терапия, инотропная и сосудистая поддержка (при шоке), респираторная и нутритивная поддержка. Выбор антибиотиков должен основываться не только на спектре, но и на их фармакокинетических свойствах, тяжести течения основного и сопутствующих заболеваний пациента, переносимости препаратов и фармакоэкономических данных.

Основными путями оптимизации и снижения затрат на антибактериальную терапию принято считать проведение по возможности монотерапии, использование ступенчатой терапии (переход от внутривенного введения к пероральным формам) и выбор оптимального режима дозирования.

При выборе режима эмпирической терапии мы ориентируемся на несколько положений. Основными из них являются:

- условия возникновения инфекции (внебольничные или нозокомиальные);
- риск присутствия полирезистентных штаммов возбудителей, увеличивающийся на фоне предшествующей терапии антибиотиками широкого спектра;
- пребывание в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) более 3 сут. При выборе режима стартовой антибактериальной терапии всегда учитываем также временной фактор, так как потеря времени в таких ситуациях всегда сопряжена с крайне высоким риском прогрессирования инфекции и с развитием тя-

желых, а нередко и фатальных осложнений [9].

Правильный выбор препарата возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапия начинается эмпирически. По мнению ряда отечественных авторов, создание общих рекомендаций по эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в отличие от рекомендаций для инфекций внебольничного происхождения представляется малоэффективным [3, 45, 46].

Подобные рекомендации должны разрабатываться в каждом стационаре с учетом локальных данных по антибиотикорезистентности (локальный микробиологический мониторинг). В этом вопросе мнения отечественных специалистов и авторов рекомендаций SIS совпадают.

В терапии внебольничных ИАИ мы придерживаемся следующих схем: амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, ципрофлоксацин + метронидазол, цефалоспорины II–III поколений + метронидазол.

Кроме того, в качестве средства монотерапии этого вида инфекций возлагаются надежды на недавно зарегистрированный в России эртапенем – новый представитель группы карбапенемов.

Для лечения неосложненных форм ИАИ, развившихся в стационаре у пациентов, не получавших терапию препаратами широкого спектра, используются следующие схемы комбинированной терапии: пиперациллин/тазобактам + аминогликозид, тикарциллин/клавуланат + аминогликозид, цефепим + метронидазол, фторхинолон + метронидазол, а в качестве монотерапии – такие препараты, как цефепе-

разон/сульбактам, меропенем и имипенем.

Антибактериальная терапия у пациентов группы высокого риска

Известно, что риск неэффективности терапии и развития летального исхода при ИАИ зависит от влияния множества факторов, в том числе и от характеристик больного. Так, пациенты молодого возраста с ограниченным перфоративным аппендицитом имеют намного более низкий риск неблагоприятного исхода заболевания, чем пожилые с распространенным вторичным перитонитом, развившимся вследствие перфорации толстой кишки [47].

Однако четкие критерии выявления больных группы высокого риска не установлены, а мнения о выборе адекватной антибактериальной терапии этой категории пациентов по-прежнему остаются противоречивыми.

Результаты многофакторного анализа позволили установить некоторые факторы риска неэффективности терапии и развития летального исхода при ИАИ. Большинство из них характеризует объективный статус пациента и ответ его организма на инфекцию. В частности, такие факторы, как пожилой возраст, нарушение питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, сопутствующие заболевания и особенно высокая оценка по шкале АРАСНЕ II значительно связаны с неудовлетворительными результатами терапии и развитием летального исхода при ИАИ [48–54].

В то же время в нескольких клинических исследованиях выявлены факторы риска, которые больше связаны с особенностями лечения, а не с характеристиками статуса больного. Так, например, невозможность установления адекватного контроля над очагом

инфекции при первичном хирургическом вмешательстве достоверно увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания [55].

Наибольшее влияние на выбор антибактериальной терапии оказывают факторы риска, связанные с причинными микроорганизмами, выделенными из брюшной полости пациентов с ИАИ. Многими исследованиями доказано, что риск неэффективности терапии и летального исхода значительно возрастает, если инфекции вызваны резистентными к антибиотикам микроорганизмами, особенно нозокомиальными штаммами [38, 39, 55, 56].

Создание четких рекомендаций по антибактериальной терапии ИАИ у пациентов группы высокого риска представляет значительные трудности. Формированию единого мнения в этом вопросе препятствует то, что большинство клинических исследований класса I по изучению эффективности различных режимов терапии включали пациентов группы низкого риска с внебольничными ИАИ, у которых летальность и частота неудовлетворительных результатов лечения были значительно ниже, чем в эпидемиологических исследованиях у больных с ИАИ.

Таким образом, большинство рекомендаций по антибактериальной терапии пациентов группы высокого риска неизбежно основаны только на мнении экспертов в данной области.

Как и в руководстве 1992 г. [2], у пациентов группы высокого риска рекомендуется использовать режимы антибактериальной терапии, включающие препараты, активные в отношении большинства грамположительных аэробов и факультативных анаэробов. К ним относятся ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (тикарцил-

лин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам), карбапенемы (имипенем, меропенем), цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) + метронидазол, ципрофлоксацин + метронидазол [1].

Комбинация аминогликозида с антианаэробным препаратом является альтернативным режимом, при использовании которого необходимо строго соблюдать принципы дозирования аминогликозидов и проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Несмотря на частое обнаружение у пациентов группы высокого риска полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, таких, как *Pseudomonas* spp., в нескольких проспективных исследованиях было показано, что рутинное добавление аминогликозида в терапию, включающую антисинегнойные препараты, не обладает дополнительными преимуществами с точки зрения эффективности лечения [57–59].

Установлено, что у пациентов группы высокого риска неэффективность терапии, связанная с присутствием энтерококков, встречается значительно чаще, чем у пациентов без факторов риска [55, 60]. В отличие от пациентов с внебольничными ИАИ (группа низкого риска) для пациентов группы высокого риска, имеющих более высокую вероятность присутствия энтерококков в качестве возбудителей, эксперты SIS рекомендуют использовать препараты, обладающие активностью в отношении этого микроорганизма.

Тем не менее данную рекомендацию следует рассматривать как предварительную, поскольку отсутствуют проспективные клинические исследования роли *Enterococcus* spp. у пациентов с ИАИ группы высокого риска.

У пациентов группы высокого риска часто развивается грибковый перитонит [61, 62]. В одном проспективном рандомизированном исследовании показано, что профилактическое назначение флуконазола улучшает исход у пациентов с высоким риском развития перитонита, вызванного *Candida* spp. [63]. Однако вопрос об адекватности терапии флуконазолом подтвержденной ИАИ, обусловленной кандидами, остается спорным. Некоторые авторы для лечения этих пациентов рекомендуют использовать амфотерицин В как наиболее предпочтительный препарат [64]. В конечном итоге выбор антимикотической терапии будет определяться вероятностью проявления токсичности препарата в каждом конкретном случае.

Антибактериальная терапия пациентов с третичным перитонитом и персистирующей ИАИ, у которых не удается добиться адекватного контроля заболевания, представляет значительные трудности. Наиболее распространенными возбудителями инфекции у этих пациентов являются коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, полирезистентные грамотрицательные бактерии и грибы [65, 66].

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть направлена на подавление наиболее вероятных нозокомиальных возбудителей. При ее выборе следует учитывать данные о предшествующей терапии антибиотиками у конкретного пациента и локальные данные (по стационару) о структуре нозокомиальных возбудителей и их резистентности к антимикробным препаратам.

После получения результатов бактериологического исследования необходима коррекция стартовой терапии. Однако в клинических исследованиях показано, что результаты выживаемости

таких больных остаются неудовлетворительными независимо от адекватности антибактериальной терапии [65–67].

Практические рекомендации

1. Факторами риска летального исхода и неэффективности терапии при ИАИ являются: пожилой возраст пациентов, нарушения питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, сопутствующие заболевания. Высокая оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II – достоверный фактор риска как неэффективности терапии, так и летального исхода (*категория 1*).

2. Факторы риска, связанные с особенностями течения заболевания и проводимым лечением, в том числе нозокомиальный характер инфекции, присутствие в качестве возбудителей резистентных микроорганизмов, невозможность адекватного контроля очага инфекции, ассоциируются с неудовлетворительными результатами терапии и неблагоприятными исходами (*категория 2*).

3. У пациентов группы высокого риска, особенно с нозокомиальными ИАИ, рекомендуется использовать режимы антибактериальной терапии, включающие препараты, активные в отношении большинства грамотрицательных аэробов и факультативных анаэробов (*категория 3*).

4. Рутинное добавление аминогликозида в терапию, включающую препараты, которые обладают широким спектром активности против грамотрицательных микроорганизмов (имипенем, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины III–IV поколений), не обладает дополнительными преимуществами с точки зрения эффективности лечения (*категория 2*).

5. У больных группы высокого риска неэффективности терапии, связанной с присутствием энтерококков (пожилые пациенты, высокая оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II, неаппендикулярный очаг инфекции, послеоперационная или нозокомиальная инфекция) может быть целесообразным включение в терапию препаратов, активных в отношении этого микроорганизма (*категория 3*).

6. У пациентов с послеоперационными ИАИ и высоким риском развития кандидоза целесообразно включать в эмпирическую терапию флуконазол (*категория 2*). Для пациентов с подтвержденным перитонитом, вызванным *Candida* spp., более предпочтительным может быть использование амфотерицина В. Однако выбор препарата должен определяться риском развития токсических реакций в каждом конкретном случае (*категория 3*).

У больных третицидным перитонитом возбудителями инфекции являются микроорганизмы, эрадикация которых часто представляет значительные трудности: коагулазонегативные стафилококки, энтерококки (включая ванкомицинорезистентные штаммы), полирезистентные грамотрицательные бактерии и грибы (*категория 2*). Эмпирическая антибактериальная терапия этих пациентов должна быть направлена на подавление наиболее вероятных нозокомиальных возбудителей. При ее выборе следует учитывать данные о предшествующей терапии антибиотиками у конкретного пациента и локальные данные (по стационару) о структуре нозокомиальных возбудителей и их резистентности к антимикробным препаратам и проводить ее коррекцию на основании результатов культурального исследования (*категория 3*).

Пациенты с осложненными формами нозокомиальных ИАИ составляют категорию больных с высоким риском неэффективности терапии и летального исхода. Принципиальный момент, отмеченный в рекомендациях, – наличие факторов риска, учитывать которые при планировании лечения крайне важно. К перечисленным здесь факторам риска и прогноза ИАИ мы также относим ИВЛ, присутствие мочевого катетера, катетеризация магистральных сосудов и полимикробные ассоциации.

В этиологии наиболее тяжелых госпитальных ИАИ ведущую роль играют энтеробактерии, *P. aeruginosa*, анаэробы и энтерококки. Препаратами выбора для лечения подобных инфекций на основании рассматриваемых рекомендаций, а также, с нашей точки зрения и по мнению ведущих отечественных специалистов, остаются карбапенемы.

Роль карбапенемов заключается в контроле наиболее вероятных возбудителей ИАИ – грамотрицательных, грамположительных (за исключением резистентных) бактерий и анаэробов. При этом карбапенемы являются препаратами не 2-й или 3-й линии, а антибиотиками стартовой (эмпирической) терапии [45]. Такая терапия при тяжелых инфекциях должна проводиться по деэскалационной схеме.

Практика показывает, что данный подход является более эффективным, чем последовательная смена различных антибиотиков. При этом общая продолжительность терапии составляет 5–7 дней.

Комбинированная антибактериальная терапия призвана расширить спектр антимикробного действия препаратов. Однако не все препараты нуждаются в расширении спектра активности. К примеру, комбинация карбапе-

немов с другими препаратами, как правило, не является целесообразной. Исключение составляют режимы эмпирической терапии тяжелых полимикробных инфекций, когда один из возбудителей является представителем резистентной грамположительной микрофлоры (MRSA, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp.).

Комбинация карбапенема (имипенем/циластатин или меропенем) с препаратом, активным в отношении резистентной грамположительной микрофлоры (ванкомицин, тейкопланин, линезолид), является самым мощным и широким по спектру режимом антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что ванкомицинорезистентные энтерококки не являются серьезной проблемой для здравоохранения России.

Причиной 20–30% всех случаев госпитальной инфекции в России является *P. aeruginosa* [68]. При риске возникновения ИАИ, вызванной *P. aeruginosa*, режим антибактериальной терапии должен включать один из таких препаратов, как имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефепим.

При сопутствующем риске анаэробной инфекции к цефалоспорином добавляется метронидазол. При этом особенностью чувствительности *P. aeruginosa* в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России является ее более высокая устойчивость к имипенему, чем к меропенему (11–64 и 5–54% соответственно) [69].

Что касается энтерококковых инфекций, то, как уже отмечено в рекомендациях SIS [55, 60], у пациентов с высоким риском неэффективности антибактериальной терапии вследствие наличия в спектре энтерококков встречается часто. При этом рекомендации

по терапии энтерококковых инфекций имеют только *категорию 3* доказательности.

В нашей стране после абдоминальных, урологических и операций на органах малого таза, как правило, считается целесообразным использование препаратов с антиэнтерококковым спектром, таких, как ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам. Это связано с тем, что, по данным отечественной литературы, энтерококковая бактериемия, возникающая в послеоперационный период, сопровождается чрезвычайно высокой летальностью (до 53%).

Таким образом, назначение подобных препаратов представляется разумным и обоснованным.

Относительно эмпирической антимикотической терапии мы поддерживаем сложившееся мнение о том, что она показана в случаях высокого риска развития микоза и летального исхода. Абсолютное показание к терапии системными антимикотиками – развитие в послеоперационный период кандидемии, подтвержденной результатами культурального исследования крови [70].

Необходимо отметить, что в некоторых клиниках нашей страны для профилактики нозокомиального и эндогенного инфицирования условно-патогенной микрофлорой у наиболее тяжелой категории больных в последние два десятилетия применяется *селективная деконтаминация кишечника* (СДК). Показаниями к ее проведению является планируемое обширное и продолжительное хирургическое вмешательство или серия операций, сопряженных с длительной интенсивной терапией, продленной ИВЛ с длительной катетеризацией магистральных сосудов и мочевыводящих путей.

Препаратами, используемыми для СДК, являются аминокгликозиды (тобрамицин, гентамицин), полимиксин Е или М и амфотерицин В. Поскольку нет убедительных данных о влиянии СДК на снижение летальности и стоимости терапии, широкое использование селективной деконтаминации не может быть рекомендовано.

Итак, используемые нами режимы антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных ИАИ у пациентов с предшествующей антибиотикотерапией представлены меропенемом, имипенемом, а также такими комбинациями препаратов, как цефепим + метронидазол +/- аминокгликозид, цефтазидим + метронидазол +/- аминокгликозид, цефоперазон/сульбактам +/- аминокгликозид.

Перспективы дальнейших исследований

Для лечения пациентов с внебольничными ИАИ предложено множество адекватных режимов антимикробной терапии, обладающих приблизительно одинаковой эффективностью. Учитывая их высокую эффективность, представляется маловероятным открытие в ближайшем будущем новых, значительно более эффективных антибиотиков.

Более важным с точки зрения улучшения качества лечения пациентов с внебольничными ИАИ является поиск режимов, которые были бы наиболее удобными, менее дорогими и максимально безопасными. В связи с этим необходимы исследования по определению оптимальной продолжительности антимикробной терапии у пациентов с внебольничными ИАИ группы низкого риска.

Кроме того, перспективно изучение роли пероральных антимикробных препаратов, кото-

рые могли бы успешно использоваться у данной категории больных при лечении в амбулаторных условиях.

Что касается пациентов с ИАИ группы высокого риска, то основным направлением будущих исследований должно быть дальнейшее повышение эффективности антибактериальной терапии этой категории больных. Терапия ИАИ, особенно у пациентов с инфекциями, вызванными нозокомиальными штаммами, по-прежнему характеризуется неудовлетворительными результатами и высокой летальностью. Дальнейшая разработка критериев, позволяющих легко

выявлять пациентов с факторами риска, позволит значительно облегчить дальнейшие исследования в этой области.

Не менее важны и клинические исследования эффективности антимикробной терапии с включением пациентов группы высокого риска. В связи с этим клинические исследования необходимо планировать таким образом, чтобы в них включалось и стратифицировалось адекватное количество пациентов группы высокого риска и предполагалась возможность раздельного анализа полученных результатов.

Другое направление исследований (учитывая возможность

быстрого возникновения колонизации госпитализированных пациентов резистентными штаммами микроорганизмов) – разработка новых антибиотиков для лечения данной категории больных.

Совершенствование режимов антибактериальной терапии пациентов группы высокого риска является для них не только жизненной необходимостью, но и позволяет более эффективно контролировать распространение полирезистентных микроорганизмов в стационаре, появлению которых в значительной мере способствует нерациональное использование антимикробных препаратов.

Литература

- Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect* 2002;3:175-233.
- Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg* 1992;127: 83-9.
- Ерехин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. СПб: Питер; 2003. с. 864.
- Fabian T.C., Croce M.A., Payne L.W., et al. Duration of antibiotic therapy for penetrating abdominal trauma: a prospective trial. *Surgery* 1992;112:788-95.
- Bozorgzadeh A., Pizzi W.F., Barie P.S., et al. The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999;177:125-31.
- Kirton O.C., O'Neill P.A., Kestner M., et al. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000;49:822-32.
- Schein M., Assalia A., Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994;81:989-91.
- Andaker L., Hojer H., Kihlstrom E., et al. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole–fosfomicin vs. metronidazole–gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153:185-92.
- Ефименко Н.А. и др. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций. Методические рекомендации ГВМУ МО РФ. Москва; 2002.
- Wittmann D.H., Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 1996;172:26S–32S.
- Lennard E.S., Minshew B.H., Dellinger E.P., et al. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980; 115:918-21.
- Lennard E.S., Dellinger E.P., Wertz M.J., et al. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982; 195:19-24.
- Smith J.A., Bell G.A., Murphy J., et al. Evaluation of the use of a protocol in the antimicrobial treatment of intra-abdominal sepsis. *J Hosp Infect* 1985;6:60-4.
- Taylor E., Dev V., Shah D., et al. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg* 2000; 66:887-90.
- Visser M.R., Bosscha K., Olsman J., et al. Predictors of recurrence of fulminant bacterial peritonitis after discontinuation of antibiotics in open management of the abdomen. *Eur J Surg* 1998;164:825-9.
- Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
- Yoshioka K., Youngs D.J., Keighley M.R. A randomized prospective controlled study of ciprofloxacin with metronidazole versus amoxicillin/clavulanic acid with metronidazole in the treatment of intra-abdominal infection. *Infection* 1991;19:25-9.

18. Donahue P.E., Smith D.L., Yellin A.E., et al. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. *Am J Surg* 1998; 176(Suppl 6A):53S-61S.
19. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G., et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000;232:254-6.
20. Solomkin J.S., Dellinger E.P., Christou N.V., et al. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990;212:581-91.
21. Hatala R., Dinh T., Cook D.J. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
22. Hollender L.F., Bahnini J., De Manzini N., et al. A multicentric study of netilmicin once daily versus thrice daily in patients with appendicitis and other intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:773-83.
23. de Vries P.J., Verkooyen R.P., Leguit P., et al. Prospective randomized study of once-daily versus thrice daily netilmicin regimens in patients with intraabdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:161-8.
24. Yellin A.E., Heseltine P.N.R., Berne T.V., et al. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:303-7.
25. Study Group of Intraabdominal Infections. A randomized controlled trial of ampicillin plus sulbactam vs. gentamicin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections. A preliminary report. *Rev Infect Dis* 1986;8:S583-8.
26. Poenaru D., De Santis M., Christou N.V. Imipenem versus tobramycin-antianaerobe antibiotic therapy in intra-abdominal infections. *Can J Surg* 1990;33:415-22.
27. Paakkonen M., Alhava E.M., Huttunen R., et al. Piperacillin compared with cefuroxime plus metronidazole in diffuse peritonitis. *Eur J Surg* 1991;157:535-7.
28. Sirinek K.R., Levine B.A. A randomized trial of ticarcillin and clavulanate versus gentamicin and clindamycin in patients with complicated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(Suppl):30-5.
29. Eckhauser F.E., Knol J.A., Raper S.E., et al. Efficacy of two comparative antibiotic regimens in the treatment of serious intra-abdominal infections: results of a multicenter study. *Clin Ther* 1992;14:97-109.
30. De Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S., et al. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:491-500.
31. Polk H.C. Jr., Fink M.P., Laverdiere M., et al. Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intra-abdominal infection. *Am Surg* 1993;59:598-605.
32. Walker A.P., Nichols R.L., Wilson R.F., et al. Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1993;217:115-21.
33. Condon R.E., Walker A.P., Sirinek K.R., et al. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intraabdominal infections: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 1995;21:544-50.
34. Huizinga W.K.J., Warren B.L., Baker L.W., et al. Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):179-89.
35. Shyr Y.M., Lui W.Y., Su C.H., et al. Piperacillin/tazobactam in comparison with clindamycin plus gentamicin in the treatment of intra-abdominal infections. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih-Chinese Med J* 1995;56:102-8.
36. Angeras M.H., Darle N., Hamnstrom K., et al. A comparison of imipenem/cilastatin with the combination of cefuroxime and metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 1996;28:513-8.
37. Berne T.V., Yellin A.E., Appleman M.D., et al. Meropenem versus tobramycin with clindamycin in the antibiotic management of patients with advanced appendicitis. *J Am Coll Surg* 1996;182:403-7.
38. Christou N.V., Turgeon P., Wasef R., et al. Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. *Arch Surg* 1996; 131:1193-201.
39. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P., et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1997; 132:1294-302.
40. Kempf P., Bauernfeind A., Muller A., et al. Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. *Infection* 1996;24:473-9.
41. Wilson S.E. Results of randomized, multicenter trial of meropenem versus clindamycin/tobramycin for the treatment of intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):S197-S206.
42. Ohlin B., Cederberg A., Forssell H., et al. Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1999;165:875-84.
43. Rohrborn A., Wacha H., Schoffel U., et al. Coverage of enterococci in community-acquired secondary peritonitis: results of a randomized trial. *Surg Infect* 2000;1:95-107.
44. Solomkin J.S., Yellin E., Rotstein O.D., et al. Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial of ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* (in press).

45. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. М.; 2002. с. 144.
46. Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций. *Consilium Medicum* 2001;4:304-9.
47. Mosdell D.M., Morris D.M., Volturna A., et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-9.
48. Dellinger E.P., Wertz M.J., Meakins J.L., et al. Surgical infection stratification system for intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1985;120:21-9.
49. Christou N.V., Barie P.S., Dellinger E.P., et al. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg* 1993;128:193-9.
50. Bohnen J.M., Mustard R.A., Schouten B.D. Steroids, APACHE II score, and the outcome of abdominal infection. *Arch Surg* 1994;129:33-7.
51. Schoeffel U., Jacobs E., Ruf G., et al. Intraperitoneal microorganisms and the severity of peritonitis. *Eur J Surg* 1995;161:501-8.
52. Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996; 131:641-5.
53. Ohmann C., Hau T. Prognostic indices in peritonitis. *Hepato-gastroenterology* 1997;44:937-46.
54. Wacha H., Hau T., Dittmer R., et al. Risk factors associated with intra-abdominal infections: a prospective multicenter study. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384: 24-32.
55. Hopkins J.A., Lee J.C.H., Wilson S.E. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993;59:791-6.
56. Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
57. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
58. Hoogkamp-Korstanje J.A. Ciprofloxacin vs. cefotaxime regimens for the treatment of intra-abdominal infections. *Infection* 1995;23:278-82.
59. Dupont H., Carbon C., Carlet J., The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
60. Burnett R.J., Haverstock D.C., Dellinger E.P., et al. Definition of the role of enterococcus in intra-abdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716-23.
61. Solomkin J.S., Flohr A.B., Quie P.G., et al. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-30.
62. Calandra T., Bille J., Schneider R., et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989; 2(8677):1437-40.
63. Eggiman P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
64. Abele-Horne M., Kopp A., Sternberg U., et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
65. Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.L. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986;29:247-50.
66. Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998;22:158-63.
67. Solomkin J.S. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):N97-N99.
68. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Ряжкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4:379-90.
69. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецок О.У., Андреева А.С., Щербников А.Г., исследовательская группа РОСНЕТ. Сравнительная активность антисингнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003;5:35-46.
70. Гарау Х. Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях (Лекция). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4:278-87.