

## ОСТРЫЙ ПЕРФОРАЦИОННЫЙ МЕДИАСТИНИТ: ПРОГНОЗ ВЕРОЯТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

И. В. Юргелас, О. И. Денисова\*

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,*

*\* Воронежская областная клиническая больница № 1*

В настоящей статье авторы приводят собственное суждение о микробиологии острого перфорационного медиастинита и дают рекомендации по проведению его рациональной эмпирической антимикробной терапии

Несомненно, хирургическое вмешательство при остром медиастините (ОМ) играет главную роль и существующие на сегодняшний день работы по данной проблематике, главным образом, посвящены способам хирургической коррекции. Однако, само по себе хирургическое вмешательство не может обеспечить излечения больных, что связано зачастую с прогрессированием инфекционного процесса. Ограничение дальнейшего распространения инфекции с помощью рациональной антимикробной терапии (АМТ) является чрезвычайно актуальной задачей, давая возможность существенно повысить выживаемость больных при ОМ.

Тактика антимикробной терапии (АМТ) инфекционных осложнений при повреждениях и разрывах пищевода различного происхождения, главным образом, перфорационного ОМ, недостаточно освещена в монографиях, практических руководствах и публикациях, посвященных данной проблеме [1, 2]. Кроме того, рациональная антимикробная фармакотерапия невозможна без учета сведений о возбудителях инфекционного процесса. Своевременное же получение подобной информации не всегда доступно, как правило, результаты микробиологических исследований бывают готовы на 4—5 сутки от момента направления биоматериала на исследование. Поэтому в повседневной практике выбор антимикробных препаратов (АМП), носит хаотичный характер, недостаточное внимание уделяется микробиологическим исследованиям, мониторингу микрофлоры при данной нозологии.

Однако, начало АМТ не может быть отложено, а последующее лечение не может быть строго ориентировано на данные микробиологических исследований не только из-за тяжести течения за-

болевания, но и из-за высокой вероятности недоверности получаемых результатов (в случаях, когда бактериологическая лаборатория не обладает всей широтой возможностей выделения всех участников сложных микробно-грибковых ассоциаций).

Единственно правильным решением в такой ситуации является разработка и совершенствование в ходе применения рациональных как с клинической, так и с фармако-экономической точек зрения схем стартовой эмпирической АМТ, обоснованной прогнозом потенциальных возбудителей.

Учитывая вышеизложенное, на основании литературных данных по микробиологии человека, этиопатогенетических вариантах повреждений и разрывов пищевода, современных представлениях о рациональной АМТ, нами составлен собственный микробиологический прогноз острого перфорационного медиастинита и разработаны на его основе схемы эмпирической АМТ.

### ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗА НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРОГО ПЕРФОРАЦИОННОГО МЕДИАСТИНИТА

Исходя из того, что микробиологический прогноз основывается на совокупной информации по целому ряду факторов [3—7], при повреждениях и разрывах пищевода представляется логичным выделить две группы потенциальных возбудителей острого воспалительно-деструктивного процесса в глубоких межфасциально-клетчаточных пространствах шеи и средостения:

- группа 1 — резидентная, или обязательно присутствующая, микрофлора
- группа 2 — факультативная микрофлора, то есть случайная, нехарактерная для данного эко-топа.

## РЕЗИДЕНТНАЯ МИКРОФЛОРА

В первую очередь речь идет о нормальной микрофлоре прилежащих к зоне повреждения локусов верхних отделов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, т.к. именно эти микроорганизмы попадают при нарушении целостности стенки пищевода в пограничные, в норме — стерильные, ткани, и начинают там свою жизнедеятельность [8, 9].

В ротовой полости присутствуют около 300 видов, максимальная концентрация бактерий достигает  $10^8$ — $10^{11}$  жизнеспособных клеток в 1 г слюны, соскоба со слизистых, содержимом десневых карманов. Среди бактерий доминируют стрептококки (*S. mitior*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mutans*), составляя 30—60 % всей микрофлоры. Кроме того встречаются стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis*), нейссерии, непатогенные коринебактерии, молочнокислые бактерии. Менее аэрируемые участки колонизируют преимущественно анаэробы — бактероиды, фузобактерии, вейллонеллы, превотеллы, актиномицеты и др. В ротовой полости также обитают спирохеты родов *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы (*M. orale*, *M. salivarium*) и разнообразные простейшие — *Entamoeba buccalis*, *Entamoeba dentalis*, *Trichomonas buccalis* и др.

Нельзя не учитывать возрастные изменения микрофлоры полости рта, глотки и пищевода, так как острый перфорационный медиастинит может возникнуть как в раннем детстве, так и в глубокой старости.

В первые месяцы жизни в полости рта ребенка преобладают аэробы и факультативные анаэробы. Это связано с отсутствием у детей зубных рядов, необходимых для существования строгих анаэробов. Среди микроорганизмов, обитающих в этот период в полости рта, преобладают стрептококки, преимущественно *S. salivarius*, лактобактерии, нейссерии, гемофилы и грибы рода *Candida*, максимум которых приходится на 4-й месяц жизни. В складках слизистой оболочки рта могут вегетировать незначительные количества анаэробов. Прорезывание зубов способствует резкому изменению качественного состава микроорганизмов, которое характеризуется появлением и быстрым нарастанием количества строгих анаэробов. Одновременно происходит распределение микроорганизмов и «заселение» ими полости рта в соответствии с особенностями анатомического строения определенных отделов. При этом образуются многочисленные микросистемы с относительно стабильными микробными популяциями. Спирохеты и бак-

тероиды появляются в полости рта лишь примерно к 14 годам, что связано с возрастными сдвигами гормонального фона организма.

В пожилом возрасте имеются иные изменения микрофлоры ротовой полости. Лица пожилого возраста часто пользуются съемными протезами. Любая форма замещения утраченных зубов всегда сопровождается введением в полость рта инородного тела, что может привести к различным осложнениям. Хроническое воспаление наблюдается во всех зонах и в области протезного ложа. Кроме того, в пожилом возрасте происходит снижение иммунной защиты, чаще встречаются сопутствующие заболевания (артериальная гипертония, сахарный диабет и др.) Для этой возрастной группы характерно изменение и в составе микрофлоры полости рта.

Кроме дрожжеподобных грибов у лиц со съемными протезами в полости рта обнаруживают большое количество энтеробактерий (кишечная палочка, энтерококки, клебсиеллы, протеи), что является индикатором снижения уровня колонизационной резистентности [10—15].

## ФАКУЛЬТАТИВНАЯ МИКРОФЛОРА: ВИДОВОЙ СОСТАВ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЕ ПОЯВЛЕНИЕ

Микробный пейзаж нормальной микрофлоры у взрослого человека достаточно велик и стабилен, однако в различных клинических ситуациях состав микрофлоры может значительно варьировать. Поэтому особого внимания заслуживают сведения о наличии у больного факторов риска, обуславливающих возникновение дисбактериоза / дисбиоза и влияющих, таким образом, на вероятный состав возбудителей воспалительно-деструктивного процесса.

### «ПИЩЕВОЙ», «СЕЗОННЫЙ» И «СТРЕССОРНЫЙ» ДИСБАКТЕРИОЗЫ / ДИСБИОЗЫ

«Пищевой» дисбактериоз/дисбиоз носит временный характер, исчезая при переходе на «обычное» питание. То же самое можно сказать о «стрессорных» дисбактериозах. «Сезонный» дисбактериоз возникает и у здоровых людей в разное время года (связан с изменениями в составе пищи), что лишней раз говорит об условности нормы для микробиоценоза. Такого рода изменения микрофлоры носят компенсаторный характер и легко устранимы и относительно проблемы осложнений травм и разрывов пищевода клинического значения не имеют [12].

### **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ**

Напротив, сведения о вышеизложенных возраст-зависимых изменениях микробиоценоза полости рта и глотки меняют представление о спектре потенциальных возбудителей острых перфорационных медиастинитов должны учитываться при выборе эмпирической антимикробной химиотерапии.

### **ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

Многочисленные исследования [12—16] свидетельствуют об изменениях микробного спектра желудочно-кишечного тракта у больных и реконвалесцентов после острых бактериальных и вирусных инфекций некишечной локализации, при хронических воспалительных и аллергических заболеваниях, лучевой болезни, злокачественных процессах, при постлучевом синдроме, на фоне иммуносупрессивной химиотерапии. «Лекарственные», особенно антибиотикозависимые, дисбактериозы отличаются наибольшей стабильностью и могут иметь серьезные последствия. Классический пример — кандидомикоз.

### **ЛИМФО- И/ЛИ ГЕМАТОГЕННАЯ ДИССЕМИНАЦИЯ**

Лимфо- и гематогенная диссеминация микробов с развитием бактериемии возможна при госпитальной инфекции (например, при вентилятор-ассоциированных, катетер-ассоциированных инфекциях), у лиц на фоне иммунодефицитных состояний (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия, онкологические заболевания), генерализованной инфекции [17, 18].

### **МЕСТНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ**

Инфекции уха, горла, носа, воспалительные заболевания челюстно-лицевой области также могут оказывать влияние на спектр потенциальных возбудителей острого перфорационного медиастинита [8, 9].

### **МЕХАНИЗМ ТРАВМЫ**

Говоря о механизме травмы, следует различать внебольничное повреждение или разрыв пищевода, и ятрогенную травму, полученную в лечебно-профилактическом учреждении в результате проведения диагностических и/или лечебных манипуляций.

Так, в случае внебольничной травмы микрофлора, может быть привнесена повреждающим снарядом с поверхности кожи. На кожных покровах и дериватах на микроорганизмы воздействуют

бактерицидные факторы сального секрета и пота, сильно закисляющие pH. В подобных условиях обитают преимущественно *Staphylococcus epidermidis*, сарцины, коринебактерии, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionobacterium*. Прочие виды — *Staphylococcus aureus*,  $\alpha$ -гемолитические и негемолитические стрептококки, энтеробактерии, ацинетобактер, моракселлу, псевдомонады, микобактерии, лактобациллы, клостридии, грибы рода *Candida*, *Torulopsis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* — правильнее рассматривать как транзиторно циркулирующие виды [10].

В случае же ятрогенного повреждения пищевода не исключается риск инфицирования госпитальными штаммами возбудителей с приобретенной антибиотикорезистентностью.

### **ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПИЩЕВОДА**

Поступающие из полости рта и глотки в пищевод микроорганизмы, включая условно-патогенные и даже патогенные, как правило, не проявляют или даже не успевают проявить свои агрессивные свойства. Этому способствует ряд защитных факторов: пищеводное слизиобразование, местная система иммунитета, особенности регионарного кровотока и лимфооттока с системой одиночных лимфоидных узелков в слизистой оболочке и подслизистой основе, а также кратковременность (3—9 с для плотной и 1—2 с для жидкой пищи) пищеводной фазы глотания, другими словами, пищевой комок или слюна, быстро покидая пищевод, уносят с собой и микробов.

В случае ослабления одного или нескольких звеньев сложной и до конца не изученной системы защиты, либо резкого усиления эндогенных или экзогенных факторов агрессии, возникает возможность микробной инвазии.

Так, например, в патологически неизменном пищеводе (рубцовый стеноз, инородные тела, кардиоспазм и другие) создаются условия для существования чрезвычайного разнообразия вирулентной микрофлоры в связи с постоянным наличием язв, гноящихся лишенных эпителия поверхностей, гниения и брожения задерживающихся над сужением частиц пищи.

### **ЗАБРОС (ТРАНСЛОКАЦИЯ) ИЗ НИЖЕЛЕЖАЩИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**

Особый клинический интерес представляет транслокация некоторых видов микроорганизмов при патологических процессах из нижележащих отделов пищеварительного тракта в вышележащие,

а при повреждениях пищевода как проникающего, так и непроникающего характера — в межфасциально-клетчаточные пространства шеи и средостения, а также смежные серозные полости. В связи с этим требуется краткое рассмотрение состава микрофлоры желудка и тонкой кишки.

В норме микробиоценоз желудка беден и представлен лактобациллами, стрептококками, хеликобактерами и устойчивыми в кислой среде дрожжеподобными грибами. Содержание микробов в здоровом желудке не превышает  $10^2$ — $10^3$  КОЕ/мл. Микрофлора тонкой кишки здоровых детей и взрослых немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет  $10^6$  КОЕ/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника — менее  $10^4$  КОЕ/мл. В двенадцатиперстной и тощей кишках преобладают стрептококки, лактобациллы, вейллонеллы, в подвздошной — кишечная палочка и анаэробные бактерии. Появление в пищеводе, клетчаточных пространствах шеи и средостения, серозных полостях грудной клетки несвойственной микрофлоры из нижних отделов пищеварительного тракта свидетельствует о гематогенной или лимфогенной транслокации, либо о глубоком дисбиозе желудка и кишечника в сочетании с моторно-эвакуаторными нарушениями, под которыми следует понимать наличие дуодено-гастрального и гастро-эзофагеального рефлюкса.

#### **ДАВНОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИЛИ РАЗРЫВА ПИЩЕВОДА И ФАКТ НАЛИЧИЯ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ АМТ**

Важно учитывать также давность заболевания на момент установления диагноза и принятия решения о тактике АМТ. Кроме того, нельзя не учитывать характер проводившейся предшествовавшей АМТ: спектр активности, монотерапия или комбинации АМП, суточные дозы, способы введения, длительность применения.

В первые несколько суток у больных с внебольничной травмой без предшествующей АМТ возбудителями ОМ становится, как правило, так называемая нормальная микрофлора верхних отделов желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей, характеризующаяся природной чувствительностью к АМП.

С 5—7-х суток и на фоне АМТ возникает вероятность смены микрофлоры преимущественно на грамотрицательную флору (энтеробактерии, псевдомонады и т.д.) и на возбудителей с приобретенной антибиотикорезистентностью (АР). Для возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций характерно наличие определенных типов ре-

зистентности, от понимания вероятных механизмов которой существенно зависит выбор тактики антимикробной терапии и прогнозирование ее эффективности. Механизмы же самой АР [3, 5, 17, 19, 20] зачастую зависят от того, какой класс АМП применялся у данного больного ранее. При предшествующем применении бета-лактамов АМП (пенициллинов, цефалоспоринов I—III поколений) необходимо учитывать вероятность продукции микроорганизмами бета-лактамаз; при назначении аминогликозидов — наличие аминогликозидомодифицирующего белка и перекрестной АР среди препаратов данного класса; при использовании фторхинолонов — выработку ДНК-гираз, эффлюкса АМП и т.д. [19—21].

В связи с широким использованием в клинической практике, в том числе при лечении медиастинитов, бета-лактамов антибиотиков, наиболее серьезной проблемой является выработка подавляющим большинством клинически значимых микроорганизмов бета-лактамаз — белков, разрушающих бета-лактамовое кольцо этого класса АМП. К настоящему времени описано более 300 типов бета-лактамаз, различающихся по следующим практически важным свойствам:

- субстратному профилю (тропности к определенной группе бета-лактамов),
- локализации кодирующих генов (плазмидной или хромосомной),
- чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз (сульбактаму, клавулановой кислоте, тазобактаму).

У Gr (+) возбудителей имеется иной тип АР к бета-лактамам АМП, не связанный с продукцией бета-лактамаз, а обусловленный изменением мишени действия — пенициллин-связывающего белка. В отношении таких микроорганизмов (метициллинорезистентных стафилококков, пневмококков, ампициллинорезистентных энтерококков) активны препараты с иной структурой и механизмом действия — гликопептиды, оксазолидиноны, рифампицин. В части случаев могут быть эффективны макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, однако при наличии метициллинорезистентности отмечается одновременная резистентность и к данным классам АМП. Сохраняют активность рифампицин, ко-тримоксазол, фузидин, однако их применение в монотерапии при медиастините рискованно, клинический опыт комбинированной терапии в настоящее время не накоплен.

В случаях прогрессирования инфекционного процесса после оперативного вмешательства, ин-

вазивных процедур, нахождения больного в ОРИТ на ИВЛ более 3—5 суток, при наличии центральных венозных катетеров, зондов, дренажно-ирригационных систем возрастает риск присоединения госпитальной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами возбудителей (синегнойная палочка, энтеробактерии).

Следует отметить, что довольно часто в процессе лечения на фоне мощной и длительной АМТ появляется грибковое (кандидозное) поражение кожи и слизистых оболочек.

Необходимо отметить, что несмотря на многообразие факторов, влияющих на характер вероятных возбудителей инфекционных осложнений травм пищевода, всегда речь идет о микст-инфекции, включающей аэробные и анаэробные неклостридиальные (до 38%) микроорганизмы. Данное утверждение подтверждено результатами многих исследований [22—25]. Нам встретилось лишь единственное сообщение, в котором в качестве причинной микрофлоры для развития перфорационного ОМ выступила анаэробная клостридиальная инфекция [26].

#### **КРИТЕРИИ АДЕКВАТНОСТИ И ОБОСНОВАНИЕ СХЕМ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АМТ**

Критериями адекватности стартовой эмпирической АМТ острых перфорационных медиастинитов является совокупность нескольких параметров [27]:

1. Начало АМТ в максимально ранний срок.
2. Бактерицидное действие АМП.

3. Широкий спектр активности АМП или комбинации препаратов, включая Гр (+), Гр (–) и анаэробные микроорганизмы, с учетом вероятной АР (особенно при наличии данных локального микробиологического мониторинга).

4. Внутривенный способ введения АМП. Ранее разрабатывавшиеся методики местной антимикробной терапии в виде частого питья растворов антибиотиков [28], введения их в виде инъекций в околопищеводную клетчатку [29] и в рану пищевода в сухом виде, в область повреждения стенки путем эндоэзофагеальных инъекций [30], эндоплевральных введений [31, 32] по результатам клинической апробации не получили широкого распространения [33].

5. Максимальные дозы АМП, как и при сепсисе, назначаются с учетом тяжести и жизнеугрожающего характера заболевания. В случаях развития полиорганной, главным образом почечно-печеноч-

ной, недостаточности, глубоких нарушениях белково-энергетического статуса клинически обоснованным следует считать назначение АМП в дозе 60—90 %.

6. Дезэскалация АМТ после уточнения вида возбудителей и их АР.

7. Проведение контроля микробиологических исследований биоматериала (культуральным методом с определением чувствительности к АМП) в динамике с целью контроля эффективности АМТ и вероятного ее изменения.

8. Длительность АМТ до получения стойкого клинического улучшения, подтвержденного клинико-лабораторными данными, и эрадикации возбудителя (подтвержденной или предположительной).

В раннем периоде травмы пищевода у пациентов без факторов риска препаратами основного выбора могут быть цефалоспорины I—II поколения в сочетании с антианаэробными средствами (метронидазолом или клиндамицином) или цефокситин в монотерапии.

Цефокситин относится к цефалоспорином II поколения. Его особенность заключается в выраженном антианаэробном действии в отношении большинства клинически значимых видов бактерий, пептококков, клостридий. Поэтому цефокситин можно назначать при раннем медиастините в монотерапии.

Альтернативным выбором при медиастините в раннем периоде может быть назначение фторхинолонов в сочетании с антианаэробными средствами (метронидазолом или клиндамицином). По активности в отношении анаэробов метронидазол и клиндамицин равноэффективны. Клиндамицин является более токсичным препаратом, в связи с чем в клинической практике шире используются нитроимидазолы. При непереносимости последних могут назначаться линкозамиды (из них наиболее активный — клиндамицин).

При наличии у больного факторов риска в раннем периоде высока вероятность присоединения Гр(–) возбудителей. Поэтому средствами основного выбора в этой группе пациентов являются препараты, активные в отношении энтеробактерий, в том числе продуцирующих плазмидные бета-лактамазы широкого и расширенного спектра класса А, а так же эффективные в отношении метициллиночувствительных Гр(+) микроорганизмов. К таким АМП относятся ингибиторозащищенные пенициллины в монотерапии [3, 19, 34—37], цефалоспорины III поколения в комбинации с антиана-

эробными средствами (метронидазолом или клиндамицином). При наличии или риске грибкового поражения к этим АМП необходимо добавлять флуконазол.

Необходимо отметить, что разделение на препараты основного выбора и альтернативного выбора достаточно условно, т.к. тактика должна определяться в каждом клиническом случае тяжестью состояния больного с учетом основных и дополнительных факторов риска.

Выбор АМП у пациентов с медиастинитом в позднем периоде травмы достаточно сложен, т.к. отсроченное начало противомикробной терапии уже является серьезным фактором риска и ухудшает прогноз лечения.

Препаратами выбора могут быть антисинегнойные цефалоспорины и фторхинолоны в сочетании с метронидазолом (или клиндамицином). У пациентов в критическом состоянии стартовая эмпирическая АМТ должна проводиться карбапенемами или комбинацией цефепима с метронидазолом.

АМТ медиастинита проводится длительно и зачастую в процессе лечения происходит смена возбудителей на госпитальные штаммы, либо возбудитель вырабатывает резистентность к ранее применяемому препарату. В тех стационарах, где широко применяются цефалоспорины III поколения (а это большинство хирургических стационаров и ОРИТ), при тяжелых инфекциях возрастает значимость *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *M. Morganii*, *P. aeruginosae* и некоторых других микроорганизмов, резистентность которых обусловлена гиперпродукцией хромосомных бета-лактамаз класса C. Штаммы с указанным механизмом резистентности не чувствительны к действию ингибиторов бета-лактамаз. В таких ситуациях сохраняют эффективность цефалоспорины IV поколения и карбапенемы. Реальную клиническую проблему могут составлять бета-лактамазы класса C, локализованные на плаزمиде [15, 16, 20].

Алгоритм АМТ позднего периода медиастинита составлен с учетом сведений о механизмах АР и клинической значимости полирезистентных штаммов микроорганизмов.

Базовыми АМП в позднем периоде медиастинита являются: антисинегнойные цефалоспорины III—IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны, антианаэробные средства. К основным АМП могут добавляться препараты, активные в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид) и противогрибковые средства (флуконазол) [7, 17, 21, 37—44].

Включение в схему АМТ аминокгликозидов (амикацина, гентамицина, нетилмицина, тобрамицина) обоснованно лишь в случае подтвержденной чувствительности возбудителя (преимущественно *P. aeruginosa*) к аминокгликозиду при резистентности к другим базовым антисинегнойным препаратам. В исследованиях по АМТ бактериального сепсиса показано, что добавление аминокгликозидов к другой АМТ не повышало ее эффективность, но при этом значительно возрастала токсичность комбинации [5, 17].

Разработанные нами практические рекомендации в обобщенном виде выглядят следующим образом:

1. Определение тактики АМТ острых перфорационных медиастинитов должно быть индивидуализированным и основываться на совокупной информации о резидентной микрофлоре, факторах риска, обуславливающих возникновение дисбактериоза, механизме травмы, патологических изменениях пищевода, забросе (транслокации) из нижележащих отделов пищеварительного тракта, давности заболевания на момент установления диагноза и факт наличия предшествующей АМТ в каждом конкретном случае.

2. В раннем периоде ОМ у пациентов без факторов риска препаратами выбора могут быть цефалоспорины I—II поколения или фторхинолоны, а при наличии факторов риска — препараты, активные в отношении энтеробактерий и метициллинчувствительных Gr (+) микроорганизмов. В том или ином варианте обязательна комбинация с антианаэробными средствами.

3. Препаратами выбора в позднем периоде ОМ должны быть карбапенемы, антисинегнойные цефалоспорины III поколения, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны в комбинации с антианаэробными средствами, либо монотерапия карбапенемами. При выявлении метициллинрезистентных стафилококков, либо высоком их распространении в конкретном стационаре в схемы лечения следует включать ванкомицин или линезолид.

4. Основным препаратом выбора для лечения грибковых осложнений является флуконазол. Резистентность к флуконазолу пока не носит распространенного характера и более вероятна у иммунокомпрометированных больных. В таких случаях целесообразно использовать амфотерицин В или другие классы противогрибковых средств.

5. Индивидуальная АМТ должна корректироваться в соответствии с основными принципами рациональной фармакотерапии и учитывать, поми-

мо общеклинических, динамику следующих показателей: масса тела больного, клиренс креатинина, протеинемия и белковые фракции.

6. Оценка эффективности лечения ОМ, в том числе адекватности АМТ, должна включать комплекс показателей: результаты общепринятых клинико-лабораторных исследований крови, мочи и другого биоматериала, лучевой и ультразвуковой диагностики, а также внедрение нового прогностического маркера — прокальцитонина крови.

Владение вышеизложенным материалом, с одной стороны, заставляет более ответственно подходить к проблеме АМТ, с другой стороны, располагая современными представлениями о потенциальных микробных агентах ОМ, используя синергидные комбинации и адекватные тяжести состояния дозы АМП можно повысить эффективность и безопасность АМТ, сократить число летальных исходов, сделать экономические затраты на лечение больных ОМ обоснованными.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконев В.И. Диагностика и лечение повреждений пищевода / В.И. Белоконев, В.В. Замятин, Е.П. Измайлов. — Самара: «Перспектива», 1999. — 160 с.
2. Слесаренко С.С. Медиастинит / С.С. Слесаренко, В.В. Агапов, В.А. Прелатов. — М.: Медпрактика. — 2005. — 1999 с.
3. Зайцев А.А. Обоснование выбора стартового антибиотика для лечения тяжелых инфекций // *Consilium medicum*. Экстра-выпуск: Оптимизация антибиотикотерапии тяжелых госпитальных инфекций. — 2002. — С. 9—14.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия: рук-во для практикующих врачей / под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М., 2003. — 1008 с.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М., 2002. — С. 265—267.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. — М., 2002. — С. 60.
7. Яковлев С.В. Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии жизнеугрожающих госпитальных инфекций // *Consilium medicum*. Экстра-выпуск: Оптимизация антибиотикотерапии тяжелых госпитальных инфекций. — 2002. — С. 14—17.
8. Berchtold P. Vomiting, upper abdominal pain and sepsis (clinical conference) / P. Berchtold, C. Ruchti // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 1994. — Vol. 83, N. 48. — P. 1348—1354.
9. Brook I. Microbiology of mediastinitis / I. Brook, E. H. Frazier // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156, N. 3. — P. 333—336.
10. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. — М., 2001. — 736 с.
11. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи — М., 2002. — 270 с.
12. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 61—64.
13. Маянский А.Н. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии). — Н. Новгород, 1999. — 400 с.
14. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала, С.В. Сидоренко, А.Г. Нехорошева, С.П. Резван, В.П. Карп. — М., 1997. — 184 с.
15. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 301—315.
16. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2000. — Т. 45, № 9. — С. 24—29.
17. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. — М., 2003. — 208 с.
18. Ibrahim E.N., Sherman G., Ward S. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting // *Chest.* — 2000. — Vol. 118, №1. — P. 146—155.
19. Белобородов В.П. Выбор антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2001. — Т. 46, № 12. — С. 3—7.
20. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра. Клиническое значение и методы детекции // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2001. — Т. 46, № 12. — С. 27—34.
21. Яковлев С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора режима антибактериальной терапии в хирургии // *Consilium medicum*. Экстра-выпуск: Антибиотикорезистентность. — 2001. — С. 11—13.
22. Неспорообразующие анаэробы при развитии несостоятельности анастомозов у больных раком желудка / А.В. Леванов, А.И. Беневский, Н.В. Дмитриева, А.А. Клименков, С.Н. Неред, Г.И. Губина // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2000. — Т. 45, № 11. — С. 6—8.
23. Ушаков Р.В. Диагностика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1992. — 20 с.
24. Диагностика и лечение анаэробного неклостридиального медиастинита / М.М. Абакумов, А.Н. Погодина, Г.Я. Янискер, И.Г. Чубабрия // Всесоюзный симпозиум “Анаэробная неклостридиальная инфекция в гнойной хирургии”, Тернополь, 25—26 мая 1989 г.: тез. докл. — Тернополь, 1989. — С. 67—68.
25. Двадцатилетний опыт диагностики и лечения при различных формах гнойного медиастинита / М.М. Абакумов, А.Н. Погодина, Т.Г. Бармина, М.В. Сн-

- гирев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2001. — № 1. — С. 80—85.
26. Successful treatment of mediastinal gas gangrene due to esophageal perforation / J.A. Salo, J.K. Savola, V.J. Toikkanen, V.J. Perhoniemi, V.Y. Pettila, J.A. Klossner, H.J. Toivonen // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N.6. — P. 2143—2145.
27. Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P. Quality standard for the treatment of bacteremia // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — № 18. — P. 428—430.
28. Авилова О.М. Хирургическая тактика при повреждениях пищевода и их последствиях / О.М. Авилова, М.М. Багиров, П.П. Сокур // *Клиническая хирургия.* — 1978. — № 9. — С. 18—22.
29. Хирургическое лечение и интенсивная терапия разлитого гнойного медиастинита, осложненного пнотораксом и внутрикишечным кровотечением / А.И. Колос, С.И. Гудым, И.И. Голомбец, В.Л. Москаиди, Р.Я. Нугайбекова // *Грудная хирургия.* — 1988. — № 6. — С. 93—95.
30. Розанов Б.С. Инородные тела и травмы пищевода и связанные с ними осложнения / Б.С. Розанов. — М.: Медгиз, 1961. — 162 с.
31. Каншин Н.Н. Чреспищеводное эндоскопическое дренирование средостения при перфорационном медиастините / Н.Н. Каншин, А.Н. Погодина // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* — 1983. — № 2. — С. 24—27.
32. Комаров Б.Д. Диагностика и лечение гнойного медиастинита / Б.Д. Комаров, Н.Н. Каншин, М.М. Абакумов // *Хирургия.* — 1982. — № 4. — С. 33—37.
33. Каншин Н.Н. Закрытое лечение нагноительных процессов методом активного промывного дренирования / Н.Н. Каншин // *Хирургия.* — 1980. — № 11. — С. 18—22.
34. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Комбинированные антибактериальные препараты. — М., 1997. — С. 91, 96—99, 122—123.
35. Barri A.L., Jones R.N. In vitro activities of ampicillin/sulbactam and cefoperazone/sulbactam against oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant staphylococci // *Antimicrob. Ag. Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 1830—1832.
36. Neu H.C. The new beta-lactamase-stable cephalosporins // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 408—419.
37. Wexler H.M., Finegold S.M. In vitro activity of cefoperazone plus sulbactam compared with that of other antimicrobial agents against anaerobic bacteria // *Antimicrob. Ag. Chemother.* — 1988. — Vol. 32. — P. 403—406.
38. A multi-centre study to compare meropenem and cefotaxime and metronidazole in the treatment hospitalized patients with serious infections / S. Mentars, E.P. Dewar, D.J. Leaper, E.W. Taylor // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — Vol. 39, № 5. — P. 631—638.
39. Balfour J.A., Bryson H.M., Brogden R.M. Imipenem/cilastatin. An update of its antibacterial activities, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections // *Drugs.* — 1996. — Vol. 55, № 1. — P. 96—136.
40. Candida albicans induced empyema: mode of revelation of a spontaneous oesophageal disrapture / P. Koulmann, J.P. Perez, P.M. Bonnet, L. Bordier, J.M. Saissy // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 2003. — Vol. 22, № 5. — P. 470—473.
41. Finch R. Treatment of respiratory tract infections with cephalosporin antibiotics // *Drugs.* — 1987. — Vol. 34, № 2. — P. 180—204.
42. Guerra Imipenem / Cilastatin vs gentamycin/clindamycin for the treatment of moderate to severe infections in hospitalized patients // *Rev. Infect. Dis.* — 1985. — № 7, Suppl. 3. — P. 463—470.
43. Harbath S., Pittet D., Gabriel V. Cefepime — assessment of its need at the tertiary care center // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 1998. — Vol. 23, № 1. — P. 11—17.
44. Mutton K. J., Harkness J. L. Antibacterial activity of five cephalosporins // *Pathology.* — 1981. — Vol. 13. — P. 73—77.