

Опыт пред- и послеоперационной антибиотикопрофилактики с учетом индивидуальных факторов риска гинекологических больных

А.Г. Кедрова¹, С.А. Леваков^{1, 2}, Н.С. Ванке¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Введение. Воспалительные заболевания органов малого таза как осложнения инвазивных методов диагностики и хирургического лечения у больных с гинекологическими заболеваниями встречаются достаточно часто. Риск инфекционных осложнений зависит от многих факторов и всегда индивидуален. Персонифицированный подход и оптимизация антибактериальной профилактики снижают частоту неблагоприятных воспалительных реакций и уменьшают риск инфекционных осложнений.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость комбинированного препарата комбифлокс (орнидазол 500 мг + офлоксацин 200 мг) для пролонгированной антибиотикопрофилактики после гинекологических и онкологических операций.

Материалы и методы. Результаты перорального 7-дневного приема комбифлокса после внутривенной интраоперационной антибиотикопрофилактики (ципрофлоксацин 500 мг + метронидазол 500 мг) были оценены у 73 пациенток после гинекологических и онкологических операций. Осложнения инвазивных хирургических вмешательств включали любую воспалительную реакцию послеоперационной раны, субфебрильную гипертермию, послеоперационные симптомы вагинита, эндометрита, ограниченного перитонита, аднексита.

Результаты. Оценка риска послеоперационных воспалительных осложнений показала, что 43,8 % пациенток имели факторы высокого риска, чаще всего — повышенную массу тела (индекс массы тела >30 кг/м²). В этой группе осложнения были отмечены у 3 (9,3 %) пациенток, в то время как у 41 больной с минимальными факторами риска осложнений не зафиксировано. Во время приема препарата комбифлокс побочных эффектов не было зарегистрировано ни в одном случае. Все пациентки отметили удобство лекарственной формы и хорошую переносимость препарата.

Выводы. Потребность в длительной антибиотикопрофилактике зависит от типа операции и индивидуального риска инфекционных осложнений. Доступное пероральное лечение препаратом комбифлокс в послеоперационном периоде снижает риск инфекционных осложнений, особенно среди пациенток с индексом массы тела >30 кг/м², имеющих более высокий риск раневых осложнений.

Ключевые слова: инфекционные послеоперационные осложнения, антибиотикопрофилактика, орнидазол и офлоксацин, гистерэктомия, овариотомия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Леваков С.А., Ванке Н.С. Опыт пред- и послеоперационной антибиотикопрофилактики с учетом индивидуальных факторов риска гинекологических больных. Опухоли женской репродуктивной системы 2018; 14(1):86–90.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-86-90

Preoperative and postoperative antibiotic prophylaxis in gynecological patients depending on individual risk factors

A.G. Kedrova¹, S.A. Levakov^{1, 2}, N.S. Vanke¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

²Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1 2 Elanskogo St., Moscow 119435, Russia

Background. Pelvic inflammatory diseases as complications of invasive diagnostics and surgical treatment occur often enough in patients with gynecological disorders. The risk of infectious complications is always individual and depends on many factors. The implementation of a personified approach and optimization of antibacterial prophylaxis can decrease the incidence of inflammatory reactions and reduce the risk of infectious complications.

Objective: to estimate the efficacy and tolerability of combiflox (ornidazole 500 mg + ofloxacin 200 mg) in long-term antibiotic prophylaxis after gynecological and oncological surgeries.

Materials and methods. We assessed the results of a 7-day oral course of combiflox after intravenous intraoperative antibiotic prophylaxis (ciprofloxacin 500 mg + metronidazole 500 mg) in 73 women that underwent gynecological or oncological surgeries. All patients were monitored for postoperative complications, including any wound inflammation, low-grade hyperthermia, symptoms of postoperative vaginitis, endometritis, limited peritonitis, adnexitis.

Results. We found that 43.8 % of patients were at high risk of developing postoperative inflammatory complications; in most of the cases, it was associated with obesity (body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$). Three out of 32 overweight patients (9.3 %) developed postoperative complications, whereas none of the 41 patients with minimal risk factors had such events. No combiflox-related adverse effects were observed during the study. All patients reported good tolerability and high convenience of the drug.

Conclusion. The need for long-term antibiotic prophylaxis depends on the type of surgery and individual risks for infectious complications. Low-cost oral therapy with combiflox (ornidazole + ofloxacin) during the postoperative period reduces the risk of infectious complications, especially among patients with a body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$, since they are particularly prone to wound complications.

Key words: postoperative infectious complications, antibiotic prophylaxis, ornidazole and ofloxacin, hysterectomy, ovariectomy

For citation: Kedrova A.G., Levakov S.A., Vanke N.S. Preoperative and postoperative antibiotic prophylaxis in gynecological patients depending on individual risk factors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(1):86–90.

Введение

Послеоперационная инфекция является частым источником хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде. По данным различных авторов, после классической гистерэктомии воспаление раны наблюдается у 6 % больных [1]. Риск снижается до 2 % при лапароскопических операциях и правильной антибиотикопрофилактике [2, 3]. Однако последние данные о лапароскопической хирургии говорят о том, что показатели осложнений бывают заниженными из-за более ранней выписки пациентки домой и отсутствия фиксирования нежелательных симптомов на амбулаторном реабилитационном этапе [4]. При этом всегда необходимо учитывать, что все инфекции приводят к значительным социальным и экономическим издержкам как для пациента, так и для государства. Например, в США каждое инфекционное осложнение, связанное с гистерэктомией, оценивается в 5000 долларов по страховке Medicare [5]. Сегодня система здравоохранения России идентифицирует меры профилактики инфекционных хирургических осложнений как приоритетное направление. Для этого создаются клинические рекомендации, где прописаны время и выбор профилактических антибиотиков, пред- и послеоперационный контроль уровня глюкозы, гигиена больной и лобковое удаление волос [6]. При этом оптимизация антибиотикопрофилактики с учетом факторов риска по развитию осложнений является актуальной проблемой оперативной гинекологии.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата комбифлокс, включающего орнидазол 500 мг и офлоксацин 200 мг, для пролонгированной антибиотикопрофилактики после гинекологических и онкологических операций. Сделанный нами акцент на факторы риска послеоперационных осложнений позволил представить предложения для применения в клинической практике.

Материалы и методы

Мы отобрали 73 больных, нуждающихся в различных видах хирургических вмешательств. Все

пациентки были оценены по степени риска инфекционных осложнений, результаты оценки отражены в таблице.

Все больные дали добровольное согласие на участие в исследовании и заполнили специально разработанную анкету с вопросами касательно анамнеза, аллергического статуса, приоритетов в питании (повышенное употребление углеводов и жиров) и особенностей интимной гигиены. Антибиотикопрофилактику проводили интраоперационно: ципрофлоксацин 500 мг + метронидазол 500 мг в 1-й день после операции, затем пациентка начинала пероральный 7-дневный прием препарата комбифлокс (по 1 таблетке 2 раза в день). Все инфекционные осложнения фиксировали в течение 30 дней после операции. Отмечали хирургические осложнения в виде любой воспалительной реакции послеоперационной раны, субфебрильной температуры, послеоперационных симптомов вагинита, эндометрита, ограниченного перитонита, аднексита.

В группу высокого риска послеоперационных инфекционных осложнений были включены пациентки с 2 и более факторами риска.

Результаты и обсуждение

Большинство исследователей единодушны во мнении, что потребность в хирургической антибиотикопрофилактике варьирует в зависимости от типа операции и факторов неблагоприятного прогноза осложнений [7]. Ведущими инициаторами воспалительных послеоперационных заболеваний органов малого таза являются ассоциации грамположительной (стрептококки, энтерококки, стафилококки) и аэробной грамотрицательной (кишечные палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактерии) микробной флоры, неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии). При этом точно установить этиологию инфекционного процесса не всегда возможно, что требует эмпирической профилактической терапии.

Характеристики пациенток, включенных в исследование

Patient characteristics

Показатель Parameter	Группа высокого риска (n = 32) High risk group (n = 32)	Группа умеренного риска (n = 41) Moderate risk group (n = 41)
Возраст, лет Age, years	56,7 ± 5,5	43,2 ± 3,7
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	>30	23–30
Наличие признаков сахарного диабета или метаболического синдрома, n/% Symptoms of diabetes mellitus or metabolic syndrome, n/%	14/43,7	0
Тяжелая сопутствующая экстрагенитальная патология (почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, анемия), n/% Severe concomitant extragenital disorders (renal insufficiency, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, arterial hypertension, anemia), n/%	8/25,0	1/2,4
Инфекционные заболевания, передающиеся половым путем, в анамнезе (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>) или полимикробная ассоциация, выявленная при полимеразной цепной реакции (<i>Streptococci group A</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus sp.</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia sp.</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Ureaplasma sp.</i>), n/% History of sexually transmitted diseases (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>) or polymicrobial association detected by polymerase chain reaction (<i>Streptococci group A</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus sp.</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia sp.</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Ureaplasma sp.</i>), n/%	11/34,4	5/12,2
Гинекологические заболевания, требующие пангистерэктомии (гиперплазия или рак эндометрия, аденомиоз, миома матки), n/% Gynecological disorders that require panhysterectomy (endometrial hyperplasia or endometrial cancer, adenomyosis, uterine myoma), n/%	27/84,4	16/39,0
Гинекологические заболевания, требующие аднексэктомии, сальпинголизи-са, миомэктомии, резектоскопии эндометрия, n/% Gynecological disorders that require adnexectomy, salpingolysis, myomectomy or endometrial resectoscopy, n/%	5/15,6	25/60,9
Число женщин, курящих более 5 лет, n/% Number of women who have been smoking for more than 5 years, n/%	9/28,1	2/4,9
Операции, n/%: Surgeries, n/%:		
лапароскопические laparoscopic	13/40,6	17/41,4
абдоминальные abdominal	19/59,4	24/58,6
Средняя продолжительность операции, мин Mean duration of surgery, min	96,0 ± 25,5	72,0 ± 5,5

В нашем исследовании оценка риска послеоперационных воспалительных осложнений показала, что 43,8 % пациенток имели факторы высокого риска, чаще всего — повышенную массу тела (индекс массы тела >30 кг/м²) и соматическую патологию. В этой группе осложнения были отмечены у 3 (9,3 %) больных, в то время как у 41 больной с минимальными факторами риска осложнений не зафиксировано. Во время приема препарата комбифлокс побочных проявлений не было зарегистрировано ни в одном

случае. Все пациентки отметили удобство лекарственной формы и хорошую переносимость препарата.

Результаты анализа показали, что инфекционные осложнения наблюдались у больных с ожирением и метаболическими изменениями. Сегодня частота ожирения является серьезной проблемой хирургического лечения, поскольку способствует инфекции, ограничению хирургической визуализации, увеличению продолжительности вмешательства, снижению оксигенации тканей и уменьшению проникновения

антибиотика в клетчатку [8]. Высокий риск нестабильности гликемического послеоперационного профиля для таких пациенток является известным фактором риска для нескольких хирургических осложнений. Одной из мер по снижению числа инфекционных реакций является антибиотикопрофилактика, которая сегодня стандартно проводится за 30 мин до начала разреза. Эмпирическое назначение антибиотикотерапии предполагает применение комбинации препаратов широкого спектра действия: ципрофлоксацина в дозе 500–1000 мг и метронидазола в дозе 500 мг, что согласуется с последними рекомендациями Английского королевского колледжа [9]. С учетом частого выполнения лапароскопических операций время пребывания в стационаре сокращается до 2–3 дней, при этом риск развития осложнений остается, поскольку максимальное число послеоперационных абсцессов приходится на 5–7-е сутки [10]. В связи с этим целесообразно пролонгировать курс антибиотикопрофилактики амбулаторно. Для этого необходим пероральный антибиотик с хорошим диапазоном переносимости и из групп препаратов, применяемых интраоперационно. Так, преимуществом метронидазола вполне может стать орнидазол, который имеет целый ряд отличительных особенностей и лишен многих недостатков метронидазола. Неоспоримые преимущества орнидазола состоят в следующем: он вызывает меньше побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, не вызывает антабусной реакции и ощущения сухости во рту, может назначаться вместе с антикоагулянтами, не меняет цвет мочи, резистентность к нему отмечена у малого числа штаммов, и он может применяться с интервалом 12 ч при стабильно высокой концентрации в плазме. Перечисленные свойства во многом определяют лучшую переносимость терапии орнидазолом по сравнению с лечением метронидазолом [11]. Также препарат хорошо зарекомендовал себя в комбинации с фторхинолонами, в частности с офлоксацином: орнидазол действует путем повреждения нитей ДНК или ингибирования их синтеза, офлоксацин ингибирует ДНК-гиразу, но при сочетании орнидазол и офлоксацин обладают синергизмом и более высокой активностью [12]. Их общая высокая биодоступность с созданием высоких концентраций в клетках и тканях позволяет получить быстрый эффект в отношении

Staphylococcus, *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Hafnia*, *Proteus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campilobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* и других возбудителей заболеваний. В связи с этим офлоксацин является препаратом выбора при лечении различных инфекций мочевыводящих путей и мягких тканей, в том числе госпитальных инфекций [13]. Нечувствительны к офлоксацину *Nocardia asteroides* и анаэробные бактерии *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*, крайне редко встречающиеся при хирургических осложнениях.

Заключение

Сегодня принципы антибиотикопрофилактики воспалительных осложнений после хирургических вмешательств у гинекологических больных остаются все еще дискуссионной проблемой, что связано с отсутствием единого алгоритма противовоспалительной и антибактериальной терапии для абдоминальной и лапароскопической хирургии. В нашей работе интраоперационная профилактика ципрофлоксацином в дозе 500–1000 мг (в зависимости от массы тела больной) и метронидазолом в дозе 500 мг с последующим переходом на пероральный комбинированный препарат комбифлокс способствовала ранней выписке из стационара и показала полную эффективность для пациенток с умеренным риском осложнений и низкую частоту осложнений в группе с высоким риском. В целом потребность в длительной антибиотикопрофилактике зависела от типа операции и индивидуального риска инфекционных осложнений. Доступное пероральное профилактическое лечение препаратом комбифлокс (орнидазол + офлоксацин) в послеоперационном периоде снижало риск инфекционных осложнений как в группе больных с умеренным риском, так и среди пациенток с индексом массы тела >30 кг/м². Добавление после антибактериальной терапии пробиотика проваг, содержащего лиофилизированную суспензию живых молочнокислых бактерий (*Lactobacillus gasseri* 57C – 50 %, *Lactobacillus fermentum* 57A – 25 %, *Lactobacillus plantarum* 57B – 25 %), восстанавливало микрофлору влагалища и кишечника, что способствовало быстрой реабилитации больных после операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Young H., Knepper B., Vigil C. et al. Sustained reduction in surgical site infection after abdominal hysterectomy. *Surg Infect* 2013;14(5):460–3. PMID: 23859677. DOI: 10.1089/sur.2012.113.
2. Lake A.G., Mc Pencow A.M., Dick Biascochea M.A. et al. Surgical site infection after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):490.e1–9. PMID: 23770467. PMID: PMC3825793. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.018.
3. Centers for Disease Control (CDC) Surgical Site Infection (SSI) Event 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>.
4. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152(8):784–91.

- PMID: 28467526. DOI: 10.1001/jama-surg.2017.0904.
5. Bakkum-Gamez J.N., Dowdy S.C., Borah B.J. et al. Predictors and costs of surgical site infections in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):100–66. PMID: 23558053. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.03.022.
 6. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2014. [Aslanov B.I., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N. et al. Federal clinical guidelines. Principles of perioperative antibiotic prophylaxis in health-care institutions. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2014. (In Russ.)].
 7. Wright J.D., Hassan K., Ananth C.V. et al. Use of guideline-based antibiotic prophylaxis in women undergoing gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2013;122(6):1145–53. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a8a36a.
 8. Carri R. Warshak, MD et al. Effect of post-caesarean delivery oral cephalixin and metronidazole on surgical site infection among obese women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(11):1026–34. PMID: 28975304. DOI: 10.1001/jama.2017.10567.
 9. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. World Health Organization 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0095752/pdf>.
 10. Mahdi H., Goodrich S., Lockhart D. et al. Predictors of surgical site infection in women undergoing hysterectomy for benign gynecologic disease: a multicenter analysis using the national surgical quality improvement program data. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(5):901–9. PMID: 24768957. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.003.
 11. Sivapalasingam S., Steigbigel N.H. Macrolides, clindamycin and ketolides. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edn. Pennsylvania: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. 442 p.
 12. Boeckh M., Lode H., Deppermann K.M. et al. Pharmacokinetics and serum bactericidal activities of quinolones in combination with clindamycin, metronidazole, and ornidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(12):2407–14. PMID: 2088195.
 13. Козаченко А.В., Тесленко И.В., Губский К.А. Сравнительная эффективность орнидазола и метронидазола у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. *Медицина неотложных состояний* 2012;5(44):56–62. [Kozachenko A.V., Teslenko I.V., Gubskiy K.A. Comparing the efficacy of ornidazole and metronidazole in patients with purulent inflammation in the abdominal cavity. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* = Emergency Medicine 2012;5(44):56–62. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: сбор и лечение больных, разработка дизайна исследования, анализ результатов лечения, написание текста рукописи;

С.А. Леваков: лечение больных, написание обзора;

Н.С. Ванке: обзор публикаций по теме статьи, лечение и наблюдение больных, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: collecting and treatment of patients, developing the research design, analysis of treatment outcomes, article writing;

S.A. Levakov: treatment of patients, writing a review;

N.S. Vanke: reviewing of publications of the article's theme, treatment and observation of patients, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

А.Г. Кедрова: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

С.А. Леваков: <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

ORCID of authors

A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

S.A. Levakov: <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.02.2018. **Принята к публикации:** 29.03.2018

Article received: 19.02.2018. **Accepted for publication:** 29.03.2018