

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Г. Сухих, академик РАМН, профессор,
Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Шифман, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Хилькевич, доктор медицинских наук
 НЦ АиГП им. акад. В.И. Кулакова
E-mail: eushk@yandex.ru

В статье представлены результаты мета-анализов и рекомендации по антибиотикопрофилактике (АП) при кесаревом сечении в разных странах. Внимание акцентируется на дискуссионных вопросах о целесообразности рутинного проведения АП, выборе препарата для АП и времени введения препарата.

Ключевые слова: кесарево сечение, антибиотикопрофилактика, мета-анализ.

Операция кесарево сечение (КС) относится к числу самых распространенных хирургических вмешательств. По данным ВОЗ, ее выполнение по медицинским показаниям показано примерно при 10–15% беременностей, однако реальная частота КС в большинстве стран уже значительно превысила этот показатель и продолжает расти быстрыми темпами. Так, в Великобритании в течение 30 лет она увеличилась с 4 до 24,6% [22, 32], в США за 10 лет повысилась на 48% и достигла в 2007 г. уровня 31,8% [14], в Австралии за такой же период возросла на 10% (с 21 до 31% в 2007 г.) [10, 28]. В Китае частота КС составляет 46%, в Чили – 40% [21], в некоторых провинциях Италии – 44–66% [16, 35]. Аналогичные тенденции наблюдаются на всех континентах, включая Африку [21].

В РФ, согласно официальным данным Минздрава-соцразвития России, ежегодно частота КС возрастает примерно на 1% – с 1997 по 2006 г. она увеличилась с 10,1 до 18,4% [4]. В 2007 и 2008 гг. частота КС составляла соответственно 19,7 и 19,1 на 1000 родов [7]. По неофициальным данным, в 2008 г. на КС приходилось 26% всех родоразрешений в целом по России и 40% – в крупных перинатальных центрах.

Несмотря на то что в последние десятилетия достигнуты большие успехи в области хирургической техники и анестезии, позволившие значительно повысить безопасность КС, эта операция сопряжена с высоким риском для здоровья женщины и даже в странах, где качество оказания медицинской помощи характеризуется высоким уровнем, остается одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [27]. Лидирующее место в послеоперационной заболеваемости и смертности принадлежит инфекционным осложнениям, риск развития которых при КС в 5–20 раз выше, чем при вагинальных родах [39].

КС наряду с гистерэктомией относится к хирургическим вмешательствам, при которых инфекционные осложнения развиваются значительно чаще, чем при других операциях [23]. Помимо раневой инфекции, которая, по результатам российского фармакоэпидемиологического исследования (14 клиник в 10 городах), наблюдается при отсутствии АП

у 9,8% женщин [9], серьезным осложнением КС является эндометрит.

По данным Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), эндометрит развивается примерно у 60% женщин, перенесших КС по медицинским показаниям, и у 24% после elective КС [11]. По данным отечественных авторов, частота эндометрита после КС составляет 10–20% (по сравнению с 3–5% после самопроизвольных родов) [2, 3, 8].

Относительно часто происходит генерализация инфекции: в 1,5–3,0% случаев развивается перитонит, в 0,75–2,54% – сепсис, в 0,2–0,5% – тяжелый сепсис и септический шок [2]. У женщин, перенесших КС, повышен риск развития других инфекций. К числу довольно частых относятся инфекции мочевыводящих путей, редких – абсцессы малого таза, септический флебит в малом тазу и пневмония [39].

Таким образом, основной мерой профилактики инфекционной заболеваемости в послеродовом периоде являются снижение необоснованных с медицинской точки зрения абдоминальных родоразрешений и информационно-образовательная работа с женщинами и медицинским персоналом. Непосредственно во время хирургического вмешательства частоту послеродовых инфекций позволяет снизить периперационная АП. В большинстве экономически развитых стран существуют Национальные рекомендации по проведению АП при КС, однако единого мнения по этой проблеме пока достичь не удалось; дискуссия продолжается.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ АП

Необходимость назначения АП женщинам с высоким риском развития инфекции, подвергающимся операции КС, не вызывает сомнения. Вопрос о проведении рутинной АП всем женщинам, которым предстоит данная операция, продолжает обсуждаться. В ряде исследований не отмечено преимуществ АП у женщин с низким риском развития инфекции, однако эти исследования были небольшими по объему, с недостаточной статистической мощностью. С другой стороны, результаты 2 мета-анализов, опубликованных в начале XXI века, позволили рекомендовать проведение рутинной АП всем женщинам независимо от степени риска развития инфекционных осложнений [17, 37].

В частности, мета-анализ, включавший 81 рандомизированное клиническое исследование (n=11957) [37], показал, что АП позволяет на 2/3–3/4 снизить частоту эндометрита у женщин, подвергающихся как экстренной операции КС, так и плановой (относительный риск – ОР – соответственно 0,38 и 0,39). Кроме того, продемонстрировано существенное снижение под влиянием АП частоты раневой инфекции (ОР – 0,41), лихорадки (ОР – 0,45), инфекций мочевыводящих путей (ОР – 0,54), серьезных генерализованных инфекций или смерти (ОР – 0,42).

В заключение авторы мета-анализа подчеркнули, что дальнейшие плацебоконтролируемые исследования по эффективности АП при КС этически не оправданны и рекомендовали проведение исследований, направленных на разработку методов эффективной политики внедрения рутинной АП в практику.

Обновленный в 2010 г. мета-анализ, включавший 86 рандомизированных и квазирандомизированных исследований (более 13 тыс. женщин), подтвердил полученные ранее данные [36]. Согласно его результатам, АП позволяет снизить частоту лихорадки (ОР – 0,45), раневой инфекции (ОР – 0,41), эндо-

метрита (ОР – 0,38) и серьезных инфекционных осложнений у матери (ОР – 0,31). Результаты оказались одинаковыми для элективного и неэлективного КС. Авторы пришли к заключению, что АП полезна любой женщине, подвергающейся операции КС, но недостаточность данных о потенциальных нежелательных реакциях, в том числе у новорожденных, и сведений о влиянии на развитие антибиотикорезистентности затрудняет общую оценку АП по соотношению польза/риск.

Вопросы безопасности АП для матери и ребенка, а также риск возникновения и распространения антибиотикорезистентности – основные аргументы противников всеобщей АП при КС [21]. Напротив, ее сторонники в качестве доказательств пользы рутинной АП отмечают существенное снижение заболеваемости у матери и высокую затратную эффективность АП, продемонстрированную в ряде зарубежных исследований [18, 31]. По мнению их авторов, существенная польза, которую АП приносит женщинам с низким риском развития инфекционных осложнений (при отсутствии родовой деятельности или разрыва околоплодных оболочек), обуславливает необходимость ее рутинного проведения в большинстве стационаров. Исключение может быть сделано лишь для медицинских учреждений, в которых риск развития послеродового эндометрита составляет <5% [26].

Эксперты АСОГ, тщательно проанализировав опубликованные данные, пришли к выводу, что польза рутинной АП превышает связанные с ней риски, и в новом руководстве (2010 г.) рекомендовали проводить АП всем женщинам, подвергаемым операции КС [19]. Аналогичные рекомендации были опубликованы Обществом акушеров и гинекологов Канады [40].

Отечественные эксперты, как и специалисты многих других стран, пока придерживаются мнения, что АП нужно проводить лишь у женщин с факторами риска инфекционных осложнений [1, 5].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АП

Антибактериальный препарат, применяемый для АП в хирургии, должен удовлетворять следующим критериям: спектр действия, включающий основные возбудители раневой инфекции; доказанная эффективность и безопасность; хорошая переносимость, в том числе минимальное влияние на нормальную микрофлору. Поскольку раневая инфекция вызывается преимущественно грамположительными микроорганизмами, населяющими кожные покровы, этим критериям отвечают ампициллин и цефалоспорины I поколения. Наряду с предупреждением раневой инфекции важной задачей при операции КС является профилактика

эндометрита, возбудителями которого служат ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов (стрептококки группы В, Staphylococcus spp., E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., G. vaginalis, C. trachomatis). Однако эта микрофлора, как правило, эндогенного происхождения и (в отличие от нозокомиальной) проявляет высокую чувствительность к антибиотикам (АБ) [1].

Большинство возбудителей эндометрита также входит в спектр антибактериального действия аминопенициллинов и цефалоспоринов I поколения, которые рассматриваются в качестве препаратов выбора практически во всех национальных руководствах по АП при КС. В основу этих рекомендаций положены результаты мета-анализа, включавшего 51 рандомизированное клиническое исследование [25]. В данном мета-анализе было показано, что АБ с более широким спектром активности не имеют преимуществ перед ампициллином и цефалоспорином I поколения в качестве средств АП при операции КС. Кроме того, в 7 сравнительных исследованиях не выявлено превосходства цефалоспоринов II поколения над цефалоспорином I поколения при применении по данному показанию [29].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований продемонстрированы преимущества комбинаций АБ перед монопрофилактикой (см. таблицу). Аналогичные результаты получены и в систематическом обзоре, включавшем все релевантные клинические исследования, мета-анализы и обсервационные исследования (n=15), в которых оценивали комбинации АБ с расширенным спектром действия, и 9 национальных руководств или мета-анализов, поддерживающих рекомендуемые в них стандарты АП [39].

Согласно результатам этого систематического обзора, применение комбинаций АБ с расширенным спектром действия, включающих азитромицин или метронидазол, позволяет снизить частоту развития инфекций у матери на 50% по сравнению с таковой при применении лишь одного АБ.

Тем не менее с позиций классической АП в хирургии применение АБ с широким спектром активности или комбинации АБ считается нерациональным. Поскольку ни один АБ самого широкого спектра (или их комбинация) не могут гарантировать 100% профилактическую эффективность, периоперационная АП должна быть направлена не на «стерилизацию» тканей, а на снижение их микробной контаминации во время операции до уровня, который не может преодолеть защитные механизмы макроорганизма [1]. Кроме того, при очень широком спектре активности используемых для АП препаратов повышается вероятность развития в по-

Исследования, в которых показаны преимущества комбинаций АБ перед монопрофилактикой [39]

Исследование	n	Препараты	Инфекции осложненные	Эндометрит	Раневая инфекция	Длительность госпитализации
J. O'Leary [33]	123	Гентамицин (+ампициллин)	0,42 (0,17–1,03)	0,38 (0,14–0,99)	0,98 (0,06–15,0)	Сокращение на 1,4 дня
C. Pitt [34]	224	Вагинальный метронидазол (+цефазолин)	НД	0,42 (0,19–0,92)	1,67 (0,41–6,81)	Нет разницы
N. Meyer [30]	160	Метронидазол (+цефотетан)	НД	0,43 (0,23–0,82)	НД	Сокращение на 1,4 дня
A. Andrews [12]	597	Азитромицин/доксциклин (+цефотетан)	0,68 (0,50–0,94)	0,68 (0,49–0,94)	0,22 (0,05–0,99)	Сокращение на 0,5 дня

Примечание. В скобках – 95% доверительный интервал (ДИ); НД – нет данных.

слеоперационном периоде инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами.

Коррекцию в эти рекомендации может внести уровень локальной антибиотикорезистентности основных возбудителей. В частности, в США в связи с высоким уровнем резистентности к пенициллинам применение ампициллина для АП при КС не рекомендуется.

Российские эксперты в качестве препаратов выбора для АП при КС рассматривают цефазолин, цефуросим и ингибиторзакисленные аминопенициллины [5, 6]. В последних американских рекомендациях (сентябрь 2010 г.) предпочтение рекомендуется отдавать цефалоспорином I поколения и «другим антибиотикам узкого спектра, эффективным в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых анаэробов» [19].

Женщинам с непереносимостью β-лактамов рекомендована комбинация клиндамицина с гентамицином. В канадских рекомендациях препаратом выбора считается цефазолин, его альтернативой – клиндамицин или эритромицин, причем подчеркивается, что альтернативные препараты показаны только пациенткам с анафилаксией на пенициллины в анамнезе или с аллергией к цефалоспорином [40].

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ АБ

Во всех опубликованных национальных рекомендациях АБ для АП при КС рекомендуется вводить внутривенно. Однако в последнее время внимание привлекает дополнительное назначение лекарственных средств для местного применения. В частности, было показано [34], что интравагинальное введение геля метронидазол перед операцией КС у женщин, получавших внутривенно профилактическую дозу цефазолина, эффективнее предупреждает развитие эндометрита, чем один цефазолин (7 против 17%; ОР – 0,42; см. таблицу). Дальнейшее изучение вагинального применения метронидазола рекомендовали также F. Smaill и G. Hofmeyr [37]. В другом мета-анализе, включавшем 4 рандомизированных контролируемых исследования (1361 женщин в основной и 1198 – в контрольной группах), было показано, что вагинальная подготовка раствором повидона-йода непосредственно перед операцией КС снижает риск развития послеоперационного эндометрита (ОР – 0,57; 95% ДИ – 0,38–0,87) [24]. Польза такой подготовки особенно выражена у женщин с разрывом околоплодных оболочек. Наряду с высокой эффективностью отмечена хорошая переносимость раствора повидона-йода – ни в одном исследовании не наблюдалось аллергических реакций или раздражающего действия препарата. Простота и экономичность подготовки влагалища с помощью раствора повидона-йода позволили авторам рекомендовать эту методику для внедрения в широкую медицинскую практику.

Одна из наиболее дискутируемых проблем – вопрос о времени введения препарата для АП при КС. Поскольку основным условием эффективности АП является создание адекватной концентрации АБ в операционной ране к началу операции и сохранение ее до окончания вмешательства, при всех видах хирургических операций рекомендуется вводить профилактический препарат за 30–40 мин до начала операции (во время вводного наркоза).

КС в течение длительного времени рассматривалось как исключение из этого общего правила. В связи с вероятностью негативного влияния АБ на ребенка и риском развития инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, препарат для АП при КС рекомендовали вво-

дить непосредственно после пережатия пуповины. Однако опубликованные в последние годы результаты исследований и мета-анализов заставляют сомневаться в целесообразности такой практики. Преимущества предоперационного введения АБ по сравнению с его введением после пережатия пуповины продемонстрированы в мета-анализе 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1108 женщин [15]. Введение АБ перед разрезом кожи позволяло достоверно снизить частоту у матери эндометрита (отношение шансов – ОШ – 0,59; 95% ДИ – 0,35–0,98) и инфекционных осложнений в целом (ОШ – 0,51; 95% ДИ – 0,32–0,82).

Кроме того, в 2 исследованиях, включенных в мета-анализ, наблюдалась тенденция к снижению частоты раневой инфекции (3,9 против 8,9% и 3,2 против 5,4%). Различия в исходах у новорожденных (развитие сепсиса в целом и вызванного антибиотикорезистентными микроорганизмами, госпитализация в отделение интенсивной терапии) в сравниваемых группах отсутствовали. Результаты самого большого исследования, включенного в мета-анализ (двойное слепое рандомизированное контролируемое с участием 357 больных, в котором сравнивали введение цефазолина в дозе 1 г до начала операции и после пережатия пуповины), полностью согласуются с общими выводами [38].

Такие же результаты получены и в другом мета-анализе рандомизированных клинических исследований [20]. Предоперационное введение АБ достоверно снижало частоту послеродового эндометрита (ОР – 0,47; 95% ДИ – 0,26–0,85; $p=0,012$) и общей инфекционной заболеваемости у матери (ОР – 0,50; 95% ДИ – 0,33–0,78; $p=0,02$). В группе, получавшей АБ до начала операции, также наблюдалась тенденция к снижению раневой инфекции (ОР – 0,60; 95% ДИ – 0,30–1,21; $p=0,15$). Различий в исходах между группами новорожденных (подозреваемый или подтвержденный сепсис, поступление в отделение интенсивной терапии) не выявлено.

Более высокая эффективность АП в отношении материнской инфекционной заболеваемости при предоперационном введении АБ показана и в систематическом обзоре [39], в котором, помимо эффективности комбинаций антибиотиков с расширенным спектром действия, оценивалось влияние времени введения профилактического препарата на исход. В другом мета-анализе [36] не удалось продемонстрировать достоверной разницы в частоте инфекционных осложнений в случаях, когда АБ вводили до операции или после пережатия пуповины.

Тем не менее эксперты АСОГ на основании анализа опубликованных доказательных данных пришли к выводу, что польза предоперационного введения АБ при КС превышает связанные с ним риски, и рекомендовали внутривенное введение препарата для АП за 1 ч до хирургического вмешательства [19]. В основу такого решения положены следующие доказательства преимуществ предоперационного введения АБ:

- снижение частоты раневой инфекции (0,6% при введении за 2 ч до разреза кожи и 1,4% – при введении в течение 3 ч после разреза кожи);
- снижение частоты эндометрита (1% при введении за 15–60 мин до операции и 5% после пережатия пуповины – в одном исследовании; 7,8% при введении в момент разреза кожи и 14,8% после пережатия пуповины – в другом);
- снижение частоты инфекций у матери в целом (4,5% при введении за 15–60 мин до операции и 11,5% – при введении после пережатия пуповины).

При этом эксперты АСОГ считают, что опасения, связанные с возможностью негативного влияния предоперационного введения АБ на ребенка за счет маскировки положительных результатов культуральных тестов или развития инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, не обоснованы, так как в рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучали время введения профилактического препарата, не выявлено разницы между частотой у новорожденных сепсиса в целом и вызванного резистентными микроорганизмами, а также частотой госпитализации новорожденных в палаты интенсивной терапии. Однако статистическая мощность опубликованных исследований была недостаточной для выявления перечисленных выше исходов для ребенка.

В последнем руководстве Канадского общества акушеров-гинекологов также рекомендовано введение профилактического АБ перед операцией – за 15–60 мин до разреза кожи [40].

Что касается кратности введения АБ для АП в хирургии, то большинство исследователей считают необходимым повторную дозу вводить при продолжительности хирургического вмешательства, в 2 раза превышающей период полувыведения используемого АБ [13]. Кроме того, введение повторной дозы рекомендуется при общей кровопотере во время операции >1500 мл.

При неосложненных хирургических вмешательствах однократная предоперационная доза АБ не уступает по эффективности 5-дневному курсу терапии (уровень доказательности I), а продолжение его введения более чем в течение 24 ч после операции не способствует повышению эффективности АП [13]. Тем более неэффективно введение 1-й дозы АБ с «профилактической» целью после завершения операции КС, что в российских больницах наблюдается более чем в 60% случаев [9]. Применение АБ в послеоперационном периоде – это не профилактика, а лечение, и осуществляться оно должно при наличии показаний.

В канадских рекомендациях в связи с неблагоприятным влиянием ожирения на инфекционные и акушерские осложнения рассматривается возможность удвоения дозы препарата для АП женщинам с индексом массы тела >35 [40].

Таким образом, однозначного решения проблемы АП нет. Ответа требуют следующие вопросы:

- Назначать ли АП при КС всем женщинам или только с факторами риска инфекционных осложнений?
- Следует ли рассматривать в качестве препаратов выбора для АП ингибиторзащищенные аминопенициллины и цефалоспорины II поколения или в соответствии с данными доказательной медицины и международной практикой предпочтение можно отдать цефазолину?
- Есть ли необходимость в назначении лекарственных средств для местного применения перед операцией КС?
- Когда следует вводить антибиотик – до разреза кожи или после пережата пуповины?

Список литературы на сайте www.rusvrach.ru

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS DURING CESAREAN SECTION

Professor G. Sukhikh, Academician of Russian Academy of Medical Sciences; Professor E. Ushkalova, MD; Professor E. Shifman, MD; E. Khilkevich, MD Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. The paper presents the results of meta-analyses and recommendations for antibiotic prophylaxis (AP) during cesarean section in different countries. Attention focuses on the disputable questions as to the expediency of routine AP, the choice of a drug for AP, and the time of drug administration.

Key words: cesarean section, antibiotic prophylaxis, meta-analysis.

РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Г. Дашян, кандидат медицинских наук,
В.Ф. Семиглазов, член-корреспондент РАМН, профессор,
В.В. Семиглазов, доктор медицинских наук,
Р. Палтуев, кандидат медицинских наук,
П. Криворотько, кандидат медицинских наук,
Э. Топузов, доктор медицинских наук,
Т. Табагуа, И. Никитина, И. Гречухина
 НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития,
 Санкт-Петербург
 E-mail: dgarik@mail.ru

Рассмотрена сложная ассоциативная связь между беременностью и раком, обсуждены варианты лечения.

Ключевые слова: рак, беременность, лечение.

В России и большинстве западных стран отмечается увеличение возраста женщин, желающих родить. Ожидается, что это, вероятно, приведет к увеличению частоты рака, развивающегося во время беременности.

На долю рака молочной железы (РМЖ) и рака шейки матки (РШМ) приходится приблизительно половина всех случаев рака, развивающегося во время беременности. Однако необходимо отметить, что в это число включены случаи преинвазивного РШМ (26%), а уровень инвазивного РШМ намного ниже. Еще приблизительно 25% – больные с онкологическими заболеваниями крови (лимфома и лейкомия). На фоне беременности могут наблюдаться также меланома, рак щитовидной железы, рак яичников и рак толстой кишки [13].

Хотя в большинстве исследований сообщается об одинаковом прогнозе рака во время и вне беременности, эти утверждения должны интерпретироваться осторожно: в основном подобные исследования не были достаточно крупными, чтобы оценить все прогностические факторы и сделать обоснованные выводы. Вероятно, если нет задержки с началом противоопухолевой терапии, прогноз у таких женщин подобен прогнозу у небеременных.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Во время беременности изредка (в 0,75–2,0% случаев) возникает необходимость в хирургических вмешательствах. Самыми частыми показаниями к ним являются холецистит, аппендицит и кисты яичника. Судя по данным литературы, анестезия во время беременности безопасна [12]. Эмбриональные эффекты анестезии в основном связаны с гипотонией или гипоксией у матери, с измененным метаболизмом глюкозы или гипотермией, а не с использованием анестезиологических препаратов.

R. Cohen-Kerem [4] проанализировал более 12 тыс. случаев хирургических вмешательств во время беременности. Полученные ими данные позволяют предполагать, что хирургические вмешательства не увеличивают риск выкидышей и частоту врожденных аномалий. Преждевременные роды наблюдались в 3,5% случаев, но это произошло главным