



В. В. Бойко,
В. Н. Лыхман,
А. Н. Шевченко,
А. А. Меркулов

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии
им. В. Т. Зайцева НАМН
Украины», г. Харьков

Харьковский национальный
медицинский университет

© Коллектив авторов

Резюме. В статье приведены результаты хирургического лечения 107 пациентов перенесших реконструктивно-восстановительные операции после обструктивных резекций толстой кишки. Основную группу составили 52 больных, в контрольную группу вошли 55 пациентов. В исследуемой, основной группе больных, антибактериальная терапия проводилась периоперационно с использованием препарата Позинег (seferime) производства «Ауробиндо Фарма Лимитед». Иммунологические исследования включали, количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD16+ и CD11β+ в периферической крови, определение уровня провоспалительных цитокинов - интерлейкина-1β (IL-1β) и фактора некроза опухоли (TNFα) в сыворотке крови до оперативного вмешательства и после него.

Ключевые слова: обструктивные резекции толстой кишки, гнойно-септические осложнения, антибиотикотерапия, Позинег, профилактика.

Введение

Согласно данным литературы, частота воспалительных осложнений после плановых оперативных вмешательств в 3–5 раз ниже, чем после экстренных. Проведение профилактических мероприятий позволило снизить частоту послеоперационных осложнений, что подтверждается результатами многочисленных исследований [1, 2]. Факторами, определяющими развитие послеоперационных инфекционных осложнений, являются: операционная травма, степень контаминации раны и вирулентности микрофлоры, снижение местного и общего иммунитета, наличие инородных тел, резистентность микрофлоры к антибиотикам, нерациональное периоперационное использование антибиотиков [6].

В послеоперационном периоде существует вероятность развития двух основных типов инфекционных осложнений: раневой инфекции, связанной, как правило, с присутствием золотистого и эпидермального стафилококков и инфекции в тканях, которые непосредственно связаны с зоной оперативного вмешательства [5].

Эндотрахеальный наркоз с применением миорелаксантов является одним из факторов риска в послеоперационном периоде, способствующих началу развития патогенетического звена гнойно-воспалительных осложнений. В послеоперационном периоде медикаментозный парез кишечника на фоне имеющих место различной степени выраженности нарушений гемодинамики, кислотно-основного состояния, водно-солевого обмена обуславливает

изменение не только всасывающей способности кишечника, но и его барьерной функции с повышением проницаемости стенок и возможным проникновением бактериальной флоры в брюшную полость через неповрежденные стенки кишок [7].

В структуре всех гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде осложнения, вызванные анаэробной флорой, составляют 3,2 % [4]. Проблема профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии до настоящего времени остается актуальной. Это в значительной степени связано с тем, что с возрастанием числа сложных операций с применением современных технологий, увеличивается объем и продолжительность оперативных вмешательств, повышаются травматичность тканей и кровопотеря, которые способствуют развитию послеоперационных инфекционных осложнений [9].

Несмотря на повышение техники оперативных вмешательств и внедрение системы профилактических мероприятий, частота послеоперационной раневой инфекции при операциях на органах брюшной полости продолжает оставаться высокой. Так, число послеоперационных гнойных осложнений в плановой абдоминальной хирургии составляет 6–8 %; при этом, если при «чистых» операциях гнойные осложнения развиваются в 0,8–2 %, то при «загрязненных» или контаминированных количество нагноений ран увеличивается до 20 % [3 - 9].

Большое число (68 %) послеоперационных гнойно-септических осложнений наблюдается



при хирургических вмешательствах на толстой кишке [5]. Наиболее тяжелым осложнением в абдоминальной хирургии является перитонит, частота развития которого варьирует от 3 до 70 %, а летальность при этом достигает 20 % [4, 5, 10]. При операциях на толстой кишке гнойно-септические осложнения развиваются сравнительно чаще, чем при операциях на других органах брюшной полости — желудке, желчных путях [1]. Это связано с техническими трудностями формирования анастомоза из-за анатомических особенностей строения толстой кишки (неровность поверхности, малая толщина стенки, особенности кровоснабжения), а также высокой микробной обсемененностью просвета толстой кишки. Если ранее вопрос о целесообразности применения антибиотиков с профилактической целью в абдоминальной хирургии широко дискутировался, то в настоящее время большинство исследователей пришли к выводу о необходимости и важности применения данного метода [1, 2, 3, 7]. Сегодня антибактериальная профилактика послеоперационных инфекционных болезней — обычная часть хирургической практики при чисто-загрязненных операциях, а также при некоторых чистых процедурах [4].

Под профилактическим применением антимикробных препаратов в хирургии следует понимать предупреждение послеоперационных инфекционных осложнений путем дооперационного (периоперационного) назначения лекарственных средств, обладающих широким спектром антимикробного действия, охватывающих предполагаемые возбудители в оперируемом органе и операционной ране (по завершении оперативного вмешательства) и обеспечивающих создание концентраций в тканях, достаточных для подавления инфицирующей микрофлоры [8].

Установлено, что хирургическая операция на толстом кишечнике неблагоприятно влияет на иммунную систему, вызывая развитие иммунодефицита, главным проявлением которого являются инфекционные послеоперационные осложнения. Выявлено, что в защите организма от инфекции, особенно на первых этапах ее развития, ведущая роль принадлежит Th1-хелперы, моноциты/макрофаги и цитокинами, которые продуцируются этими клетками. Эти изменения можно рассматривать как ответ организма на воспалительный процесс, в той или иной степени всегда присутствующий после операционного вмешательства. Для предотвращения послеоперационных инфекционных осложнений большое значение имеет антибиотикотерапия, которая способна снизить процент развития послеоперационных осложнений с 20–40 до 1,5–5 %,

одновременно влияя на иммунную систему [10]. В этом плане сегодня особый интерес представляет препарат Позинег — цефепим, который используется при широком спектре заболеваний. Позинег характеризуется высокой антибактериальной активностью, отсутствием нефро- и ототоксичности и высоким уровнем выведения с мочой.

Выбор антибактериального препарата для профилактического введения должен базироваться на высокой чувствительности к нему наиболее типичной микрофлоры, период полувыведения препарата должен быть более продолжительным по сравнению с длительностью оперативного вмешательства, препарат должен хорошо проникать в ткани зоны оперативного вмешательства, иметь минимум побочных действий, обладать балансом цена / качество и не должен взаимодействовать с препаратами для анестезии [7].

Материалы и методы исследований

Проанализированы результаты лечения 107 пациентов перенесших реконструктивно-восстановительные операции после обструктивных операций толстой кишки. Основную группу составили 52 больных. Мужчин было 21, женщин 31. Рак левой половины ободочной кишки был у 24 пациентов, рак прямой кишки у 6 больных, воспалительные инфильтраты и флегмоны сигмовидной кишки у 9 больных, некроз сигмовидной кишки наблюдали в 6 случаях, травмы прямой и сигмовидной кишок у 3 больных, прочие заболевания — 4. Все больные прошли полное общеклиническое обследование, предоперационную подготовку. Больным основной группы с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений в периоперационном периоде проводилась терапия по схеме:

- 1) за 10–12 часов до начала операции больные получали 1 г препарата Позинег внутримышечно;

- 2) после введения больного в наркоз проводилось внутривенное капельное введение 1 г препарата Позинег и продолжалась в послеоперационном периоде каждые 12 часов.

Группу сравнения составили 55 больных (26 мужчин и 29 женщин), получавших стандартную предоперационную подготовку, обследованных теми же методами и подвергшихся антибактериальной терапии интраоперационно и в послеоперационном периоде по стандартным схемам.

По возрасту, больные распределялись следующим образом: с опухолями от 31 до 79 лет (средний возраст 54 года), с неопухолевыми поражениями толстой кишки от 17 до 78 лет (средний возраст 43 года).



Таким образом, реконструктивно-восстановительные операции выполнялись чаще у больных молодого и среднего возраста. Обе группы представлены однородным клиническим материалом, что свидетельствует об их репрезентативности и сопоставимости проведенных в них исследований.

Иммунологические исследования включали количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD16 + и CD11β + в периферической крови с помощью моноклональных антител серии LT, определение уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β (IL-1β) и фактора некроза опухоли (TNFα) в сыворотке крови методом твердофазного ИФА до оперативного вмешательства и после него. Целью было изучение некоторых параметров иммунного статуса больных до и после оперативного вмешательства на толстом кишечнике на фоне периоперационного введения Позинега.

При опухолевом характере предшествующего заболевания реконструктивную операцию проводили в сроки превышающие 6 месяцев, оптимальный срок 10–12 месяцев. За этот период стабилизировалось общее состояние больных, стихали воспалительные явления в брюшной полости, уменьшалось количество спаек. При неопухолевом поражении кишечника при удовлетворительном состоянии больных, восстановительные операции производили через 3–4 месяца. Прежде чем принять окончательное решение о характере и объеме реконструктивного вмешательства пациенты тщательно обследовались.

Результаты исследований и их обсуждение

Операции у большинства больных производились под эндотрахеальным наркозом. Наиболее приемлемым доступом считали нижне-срединную лапаротомию. При ревизии органов брюшной полости особое внимание обращали на отсутствие генерализации опухолевого процесса, состояние и расположение проксимального и дистального отрезка кишки. В подавляющем большинстве случаев для восстановления непрерывности кишечной трубки использовали внутрибрюшинные анастомозы. Соустье формировали по типу «конец в конец» в три ряда узловых монолитных швов, которые не обладают «фитильными» свойствами, что уменьшает воспаление в тканях анастомоза и усиливает репаративную фазу заживления (табл. 1). У 11 пациентов основной группы при выявлении факторов риска развития гнойно-септических осложнений (наличие патогенных анаэробов в зоне планируемого реконструктивного вмешательства в количестве больше одного миллиона колоний-

образующих единиц в миллилитре) выполняли двухэтапные восстановительные вмешательства. Первым этапом проводили наложение восстановительного анастомоза, вторым этапом малофункционирующие стомы закрывали внебрюшинно через 1–3 месяца.

Таблица 1

Виды реконструктивно-восстановительных операций

Вид операции	Группа наблюдения			
	Основная		Сравнения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Коло-колоанастомоз	7	13,5	11	20
Трансверзо-сигмоанастомоз	9	17,3	12	21,8
Сигмо-сигмоанастомоз	13	25	14	25,4
Сигмо-ректальный анастомоз	8	14,3	10	18,2
Двухэтапные восстановительные вмешательства	11	15,4	—	—
Внебрюшинная пластика колостомы	4	7,7	8	14,5
Итого	52	100	55	100

В иммунологические исследования были включены 42 пациента. Пациентов разделили на группы: 12 больных, оперированных без применения предоперационной антибиотикотерапии, и 30 больных, оперированных с предоперационным и интраоперационным введением препарата Позинег. Контрольную группу составили 23 пациента того же возраста, не имевших патологии толстой кишки.

Были сопоставлены результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови — CD16+ и CD11β+ клеток — в группах больных в зависимости от применения антибиотиков. Анализ полученных результатов показал резкое увеличение как относительных, так и абсолютных значений экспрессии CD16+, натуральных киллеров по сравнению с показателями контрольной группы (p < 0,001). У пациентов в дооперационном периоде было выявлено повышенный уровень относительно количества лимфоцитов, экспрессирующих адгезивную молекулу CD11β, в общей популяции лимфоцитов в 1,4 раза (p < 0,01). Анализ абсолютных значений этого показателя обнаружил повышение его более чем в 2 раза (p < 0,001) по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 2).

После проведенных оперативных вмешательств было выявлено, что количество лимфоцитов с маркером CD16+ и CD11β+ значительно снизилась в группе пациентов, которым было выполнено периоперационное введение Позинега (p < 0,001). Особую роль в оценке иммунного статуса, которая позволяет охарактеризовать различные аспекты патологического процесса, отводят цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа. В наших исследованиях после обструктивных

резекций толстой кишки, содержание IL-1β варьировало от 55 до 140 пг/мл, составляя в среднем (75,1±4,6) пг/мл. Повышенный уровень выявили в 68 % обследованных (p < 0,01), тогда как в контрольной группе его отметили только у 28 % пациентов. TNFα — многофункциональный провоспалительный цитокин с выраженной плейотропностью, продуцируемый макрофагами и лимфоцитами, играет ключевую роль в развитии местных и общих системных патологических процессов. TNFα регулирует интенсивность иммунного ответа, активирует Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, участвует в апоптозе, пролиферации клеток. У больных после обструктивных резекций повышение уровня TNFα от 32 до 104 пг/мл, в 59 % случаев, а в среднем — (66,3 ± 3,9) пг/мл. Операция повлияла и на уровень исследуемых цитокинов: концентрация IL-1β и TNFα значимо повысилась по сравнению с исходными данными — (117±9,8) пг/мл и (91,4±7,7) пг/мл (p < 0,01). Однако в группе больных, которым проводили периоперационную терапию Позинегом, уровень этих цитокинов был существенно ниже — (87±6,2) пг/мл и (75±5,8) пг/мл (p < 0,01).

Таблица 2

Показатели неспецифических факторов защиты до и после операции (M ± m)

Показатели	Контрольная группа (n = 23)	Пациенты до операции (n = 42)	После операции	
			Группа без антибиотиков (n = 10)	Позинег (n = 32)
CD16+, %	10,3 ± 0,7	24,7 ± 0,9*	26,4 ± 1,1*	19,6 ± 0,9**
CD16+, абс.	216 ± 7,8	567 ± 31*	798 ± 56*	325 ± 24**
CD11β+, %	26,3 ± 1,0	37,5 ± 1,1*	38,7 ± 1,2*	30,1 ± 1,3**
CD11β+, абс.	424 ± 28	860 ± 47*	1170 ± 69*	528 ± 28**

Примечание: * p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p < 0,05 по сравнению с данными до операции; p < 0,05 по сравнению с данными в группе без применения антибиотиков.

У пациентов, которым были выполнены реконструктивно-восстановительные операции для определения эффективности проведения

антибиотикотерапии Позинегом в пред- и послеоперационном периоде, в сравнении с общепринятыми методами антибактериальной терапии производили регистрацию осложнений в послеоперационном периоде, характер которых представлен в табл. 3.

Как видно из этой таблицы, в обеих группах больных существенная доля осложнений приходилась на гнойно-септические. В основной группе их констатировали в 3 случаях. Частота этого рода осложнений в группе сравнения была существенно выше — 15 человек. Здесь было отмечено увеличение доли нагноений послеоперационных ран. Частичная несостоятельность швов анастомоза отмечалась только в контрольной группе у 4 больных, дефекты зажили после проведения консервативных мероприятий.

Выводы

Реконструктивные операции по восстановлению кишечной непрерывности относятся к тяжелым вмешательствам, они нередко сопровождаются послеоперационными осложнениями, в том числе и гнойно-септическими.

Как показали наши исследования, комплекс профилактических мероприятий, а именно использование антибактериального препарата Позинег, позволяет значительно снизить развитие гнойно-септических осложнений.

Исследование подтверждает ведущую роль Th1-хелперов, моноцитов/макрофагов и цитокинов, продуцируемых этими клетками, в защите организма от инфекции, особенно на ранних этапах ее развития. Эти изменения можно рассматривать как ответ организма на воспалительный процесс, в той или иной степени всегда развивающийся после оперативного вмешательства на толстом кишечнике.

Антибактериальные препараты имеют разнонаправленную и зависимую от дозы иммуностимулирующую активность. В максимальных бактерицидных дозах антибиотики оказывают угнетающее влияние на иммунные ре-

Таблица 3

Послеоперационные осложнения после реконструктивно-восстановительных операций

Вид операции	Основная группа, n=52				Группа сравнения, n=55			
	Нагноение раны		Несостоятельность анастомоза		Нагноение раны		Несостоятельность анастомоза	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трансверзо-сигмоанастомоз	1	1,9	—	—	4	7,3	2	3,6
Сигмо-сигмоанастомоз	1	1,9	—	—	4	7,3	—	—
Сигмо-ректальный анастомоз	1	1,9	—	—	3	5,4	2	3,6
Всего	3*	5,7	0*	—	11	20	4	7,2

Примечание. * различия между группами достоверны (p < 0,05).



акции, вероятно, это связано с их лимфотоксическим эффектом. В бактерицидных (терапевтических) дозах антибиотики либо подавляют иммунный ответ, или не влияют на него. В нашем исследовании суббактерицидная доза Позинега обнаружила определенную иммуностимулирующую активность. Вероятно, это следствие комплекса сложных биохимических процессов, активирующих некоторые виды метаболизма. Для Позинега, в этом аспекте характерно определенное корректирующее действие, что можно рассматривать как дополнительный

аргумент в пользу его применения с целью профилактики гнойно-септических осложнений при оперативных вмешательствах на толстом кишечнике. Использование предложенной схемы введения антибактериальных препаратов способствует уменьшению количества гнойно-септических осложнений после реконструктивно-восстановительных операций до 5,7 % по сравнению с 20 % в группе сравнения за счет уменьшения частоты осложнений со стороны послеоперационной раны и предотвращения несостоятельности швов анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян А. С. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после брюшно-анальной резекции при осложненных формах рака прямой кишки / А. С. Акопян, Т. Г. Багдасарян // Актуальные вопросы колопроктологии: матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 202.
2. Ванцинова Е. В. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением дооперационной лучевой терапии крупными и дробными фракциями / Е. В. Ванцинова, А. И. Абелевич // Актуальные вопросы колопроктологии: матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 227–229.
3. Возможности лучевой терапии в онкопроктологии / Г. И. Воробьев, К. Н. Костромина, Т. С. Одарюк [и др.] // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всероссий. съезда онкологов. – Ростов-н/Д., 1995. – С. 113–115.
4. Даценко Б. М. Местная профилактика и лечение гнойных осложнений в колопроктологии / Б. М. Даценко, В. Ф. Куликовский, Е. Б. Дружинин // Тез. докл. III междунар. конф. колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 152–153.
5. Кохнюк В. Т. Применение предоперационной высокодозной лучевой терапии у больных раком прямой кишки / В. Т. Кохнюк, Г. И. Колядич // Актуальные проблемы колопроктологии: тез. докл. конф. колопроктологов с междунар. участ. посвящ. 40-летию ГНЦ колопроктологии. – М., 2005. – С. 243–245.
6. Осложнения радикальных и паллиативных операций у больных раком прямой кишки / С. В. Васильев, Д. Е. Попов, В. В. Григорян [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии: матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 230–231.
7. Перспективы снижения послеоперационных осложнений при комбинированной терапии рака прямой кишки / С. Н. Наврузов, С. С. Худаеров, С. Б. Абдужапаров [и др.] // Колопроктология. – 2009. – № 1 (27). – С. 32–34.
8. Karling P. Function and dysfunction of the colon and anorectum in adults: Working team report of the Swedish Motility Group / P. Karling [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 2009; - Vol. 4. - P: 1-15.
9. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking / T. Koperna // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138, №12. -P. 1334-1338.
10. Schimpff S. C. Infections in the Cancer Patient - Diagnosis, Prevention and Treatment // Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease /Eds: G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. 4-th ed. – 2005. – P. 2666 - 2675.



ПРОФІЛАКТИКА ГНІЙНО-
ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ЗА ХІРУРГІЧНИХ
ВТРУЧАННЯХ НА ТОВСТІЙ
КИШЦІ

*В. В. Бойко, В. М. Лихман,
А. Н. Шевченко,
А. А. Меркулов*

Резюме. У статті наведено результати хірургічного лікування 107 пацієнтів, що перенесли реконструктивно-відновлювальні операції після обструктивних резекцій товстої кишки. Основну групу склали 52 хворих, у контрольну групу увійшли 55 пацієнтів. У досліджуваній, основній групі хворих, антибактеріальна терапія проводилася периопераційно з використанням препарату Позінег (sefepime) виробництва «Ауробіндо Фарма Лімітед». Імунологічні дослідження включали кількісне визначення лімфоцитів з фенотипом CD16 + і CD11β + у периферичній крові, визначення рівня прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-1 β (IL-1β) і фактора некрозу пухлини (TNFα) у сироватці крові до оперативного втручання та після нього.

Ключові слова: *обструктивні резекції товстої кишки, гнійно-септичні ускладнення, антибіотикотерапія, Позінег, профілактика.*

PROPHYLAXIS OF
INFLAMMATORY
COMPLICATIONS IN
SURGICAL INTERVENTIONS
ON THE COLON

*V. V. Boyko, V. N. Lyhman,
A. N. Shevchenko,
A. A. Merkulov*

Summary. The results of surgical treatment of 107 patients undergoing reconstructive surgery after obstructive colon resection. A study group comprised 52 patients in the control group consisted of 55 patients. In the study, the main group of patients, antibiotic therapy was administered perioperatively using the medication Pozineg (sefepime). Immunological studies included quantification of lymphocytes with CD16 + phenotype and CD11β + in peripheral blood to determine the level of proinflammatory cytokines — interleukin-1 β (IL-1β) and tumor necrosis factor (TNFα) in the serum before surgery and after.

Key words: *obstructive colon resection, purulent septic complications, antibiotic therapy, Pozineg, prevention.*