

При гистологическом исследовании у 54,2% больных выявлен инфильтративный протоковый рак, у 27,0% больных — инфильтративный дольковый рак. Положительные рецепторы стероидных гормонов отмечены у 45,8% больных. 12 больным проведено только хирургическое лечение, другим 12 — комбинированное или комплексное лечение.

Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах одинаковы. Критерии 5- и 10-летних результатов наблюдения несколько лучше у больных, получивших комбинированное или комплексное лечение (общая выживаемость — 91,7%, безрецидивная — 75,0% против 83,3 и 66,7% соответственно), однако разница статистически не достоверна. Следовательно, комбинированный или комплексный метод лечения не имеет существенных преимуществ перед хирургическим лечением у больных двусторонним синхронным раком молочных желез при отсутствии регионарных метастазов.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.33-006.6-089.168.1-06

*А. В. Леванов, А. И. Бенеvский, Ю. Б. Высоцкий,
Н. В. Дмитриева, А. А. Клименков, С. Н. Неред, В. Ю. Сельчук*

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Кафедра онкологии РГМУ, НИИ клинической онкологии

В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения России рак желудка прочно занимает одно из ведущих мест [1]. Надежды на излечение больных в первую очередь связаны с возможностью удаления опухоли путем хирургического вмешательства, т.е. с возможностью выполнения радикальной операции [2, 4]. В то же время до настоящего времени выполнение этих вмешательств сдерживается рядом причин, одной из которых является высокая вероятность развития гнойно-септических послеоперационных осложнений. При этом во взглядах на механизмы развития осложнений нет единого мнения, поэтому в основе большинства профилактических мероприятий акцент делается на какое-то одно звено [3, 7]. В связи с этим более глубокое изучение патогенеза названных осложнений имеет важное практическое значение.

Материалы и методы. Были рассмотрены, обобщены и проанализированы результаты лечения 1246 больных, оперированных в объеме гастрэктомии в абдоминальном отделении ОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина за период с 1977 по 1998 г., т.е. за 22 года. Наиболее часто оперировались больные в возрасте от 30 до 70 лет. Среди них мужчин было 826 (66,3%) и женщин 420 (33,7%), соотношение 2:1. Распределение оперированных больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия — 10,7%, II — 20,6%, III — 40,2%, IV — 28,6%. По морфологической структуре у этих больных было отмечено преобладание аденокарциномы различной степени дифференцировки (84,3%). Значительно реже отмечали недифференцированный рак (15,7%).

Полученные результаты анализировали за два эквивалентных периода времени: с 1977 по 1987 и с 1988 по 1998 г. включительно. В период с 1977 по 1987 г. у 257

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сельчук В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
2. Ушакова Т. И., Денисов Л. Е., Виноградова Н. Н. // Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1997 г. — М., 1998.
3. Arroba C. E., Moreno M. L. F. // Rev. cub. oncol. — 1990. — Vol. 6, N 2. — P. 177—181.
4. Bianchi A. M., Khinelli D. et al. // Asta chir. ital. — 1996. — Vol. 52, N 4. — P. 357—365.
5. Davini M. D., Morelli M., Farinella M., Rossi R. // Minerva chir. — 1993. — Vol. 48, N 10. — P. 521—525.
6. Hoffman E. // South. Red. J. — 1990. — Vol. 83, N 10. — P. 1009—1015.
7. Niedner W. // Gynec. — 1989. — Vol. 10, N 11. — P. 319—326.
8. Robinson M. H., A'Hern R. P., Walsh G. A. // Br. J. Cancer. — 1990. — Vol. 62, Suppl. N 11. — P. 14.

Поступила 28.01.2000 / Submitted 28.01.2000

*A.V.Levanov, A.I.Benevsky, Yu.B.Vysotsky, N.V.Dmitrieva,
A.A.Klimenkov, S.N.Nered, V.Yu.Selchuk*

SOME ETIOPATHOGENIC FEATURES OF POSTOPERATIVE MORBIDITY AFTER GASTRECTOMY IN GASTRIC CANCER PATIENTS

Chair of Oncology, RSMU; Institute of Clinical Oncology

Gastric cancer accounts for highest morbidity and mortality among other malignancies in Russia [1]. The cure may be provided by surgical removal of cancer, i.e. definitive operation [2,4]. However the definitive surgery is limited due to some reasons including high risk of postoperative purulent complications. Mechanisms of the complication development are equivocal and therefore most preventive measures focus on a single component [3,7]. More detailed study of origin of the above-mentioned complications is of much practical importance.

Materials and Methods. We analyzed results of treatment of 1246 patients undergoing gastrectomy at the Abdominal Department, N.N.Blokhin Memorial CRC, RAMS, during 1977 to 1998, i.e. for 22 years. Most of these patients were 30 to 70 years of age. 826 (66.3%) patients were males and 420 (33.7%) were females, i.e. male to female ratio was 2:1. Case distribution with respect to disease stage was as follows: stage I 10.7%, stage II 20.6%, stage III 40.2%, stage IV 28.6%. By morphology most tumors (84.3%) were adenocarcinomas of various differentiation and the remaining ones were undifferentiated carcinomas (15.7%).

The treatment results were analyzed in two periods: 1977-1987 and 1988-1998. During 1977-1987 257 (61.2%) patients underwent standard and 163 (38.8%) combined gastrectomy. During the second period (1988-1998) 467 (56.5%) patients underwent standard and 359 (43.5%) combined gastrectomy.

During 1988 through 1998 microbiological study of pathological substrates was performed in 249 patients with postoperative complications, in 75 cases intestinal organisms were studied before surgery and start of antimicrobial therapy and after therapy withdrawal. Of them 18 had stage II, 44 had stage III and 13 had stage IV disease. The study was performed by bacteriological methodology and involved calculation of organisms by Covalli-Sforza formula with expression of results as lg of CFU per g material [5].

(61,2%) пациентов выполнена стандартная гастрэктомия, у 163 (38,8%) — комбинированная. Во второй период с 1988 по 1998 г. у 467 (56,5%) пациентов была выполнена гастрэктомия в стандартном объеме, у 359 (43,5%) — комбинированная.

За период с 1988 по 1998 г. у 249 больных была изучена микрофлора патологических субстратов, выделенная при послеоперационных осложнениях, и у 75 пациентов — микрофлора кишечника до операции и начала применения антимикробных препаратов и после их отмены. Из них у 18 пациентов была II стадия заболевания, у 44 — III и у 13 — IV. Исследования проводили бактериологическим методом. Количество микроорганизмов подсчитывали по формуле Covalli — Sforza и представляли lg колониеобразующих единиц в 1 г исследуемого материала (КОЕ/г) [5].

Идентификацию выделенных аэробных и анаэробных микроорганизмов выполняли при помощи микротест-систем (API-20) и газожидкостной хроматографии. При интерпретации результатов исследований микробиоценоза кишечника различали 4 степени тяжести дисбактериоза [1, 6].

Чувствительность выделенных штаммов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Идентичность возбудителей инфекционного процесса определяли по чувствительности к основным антибиотикам. В зависимости от схемы антимикробной терапии все 75 больных были разделены на 3 эквивалентные группы по 25 человек в каждой.

С профилактической целью в начале операции и в течение последующих 4 сут послеоперационного периода эта группа больных получала антибиотики широкого спектра действия: внутримышечно 4 г/сут ампиокса в комбинации с 3 мг/кг/сут гентамицина (1-я группа), цефалоспорины: внутримышечно по 4 г/сут цефазолина (цефамизин, кефзол) или цефатоксима (клафоран) (2-я группа) или внутривенно 1 г/сут ципрофлоксацина (3-я группа).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической и средней величины. Достоверность сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При анализе количественных характеристик результатов работы клиники было отмечено, что с 1988 по 1998 г. в 1,9 раза увеличилось общее количество операций при незначительно измененном соотношении гастрэктомий, выполненных в стандартном и комбинированном вариантах. При этом, несмотря на возросший объем хирургических вмешательств и их «агрессивность», в 1988—1998 гг. общее количество послеоперационных осложнений снизилось более чем в 2 раза ($p < 0,05$), главным образом за счет значительного снижения несостоятельности пищеводно-кишечных анастомозов (НПКА), которая за второй период работы клиники достоверно снизилась более чем в 6,6 раза, а в последние два года вообще не наблюдалась. Статистически значимых различий

Таблица 1

Характер и частота осложнений после гастрэктомий за 1977—1987 гг.

Types and frequencies of complications after gastrectomy during 1977-1987

Гастрэктомия	Число больных	Из них с осложнениями*	С НПКА	С гнойными осложнениями, включая НПКА
Стандартная Standard	257 (61,2)	32 (12,4)	26 (10,1)	35 (13,6)
Комбинированная Combined	163 (38,8)	25 (15,3)	24 (14,7)	31 (17,7)
Всего... Total...	420 (100)	57 (13,5)	50 (11,9)	66 (15,7)
Gastrectomy	No. of patients	Including those with complications*	EEAI	Purous complications including EEA

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочка — часть больных имели более 1 гнойного осложнения, в табл. 2 и 3 в скобках — процент больных. / Note. Here and in table 2: *, some patients had more than 1 purous complication; here and in tables 2 and 3 numbers in parentheses are percentages.

Identification of the isolated aerobic and anaerobic organisms was performed using API-20 microtest systems and gas-liquid chromatography. Dysbacteriosis severity was assessed by 4 categories [1,6].

Sensitivity of the isolated strains to antimicrobial therapy was measured by disc method. Identity of causative agents was determined by sensitivity to principal antibiotics. At the operation start and for 4 postoperative days the patients received broad-spectrum antibiotics ampiclox, 4g/day, in combination with gentamycin, 3 mg/kg/day, intramuscularly, cephalosporins cefazolin (cefamezin, kefzol) or cefataxime (claforan), 4 g/day, intramuscularly, or ciprofloxacin, 1 g/day, intravenously. The 75 patients were stratified into 3 equivalent groups of 25 cases each depending upon antimicrobial therapy.

Study results were analyzed statistically and statistical significance of differences was determined by Student's test.

Results and Discussion. The total number of surgical interventions increased 1.9-fold from 1988 to 1998 with the ratio of standard to combined gastrectomies changing inconsiderably. In spite of the greater number of surgical interventions and their increased aggressiveness the total postoperative morbidity fell by more than 2-fold during 1988-1998 ($p < 0.05$) mainly due to a dramatical (more than 6.6-fold) fall in occurrence of esophagoenteric anastomosis incompetence (EEAI). There were no statistically significant differences in suture incompetence with respect to surgery extent ($p > 0.5$) (tables 1,2).

During 1988-1998 the total of purulent complications including EEA reduced by 2.8-fold ($p < 0.05$), their frequency being independent of surgery extent and reaching 5.7% for standard and 5.2% for combined gastrectomy. In contrast, during 1977-1987 frequency of these complications changed considerably depending upon surgery extent and reached 17.7% for combined versus 13.6% for standard procedures.

Wound suppuration reduced from 6.2% to 3.5% after standard gastrectomy and from 9.2% to 3.8% after combined procedures. There were no statistically significant differences in frequency of wound suppuration with respect to surgery extent either in the first or the second period ($p > 0.1$) (table 3).

Subdiaphragmatic abscess rate also reduced during 1988-1998, the reduction being dependent upon surgery extent: from 4.2% to 1.5% for standard versus 6.1% to 1.7% for combined procedures. Subhepatic abscess was encountered in rare occasions, its rate reducing from 2.7% to 0.7% for standard and from 1.8% to 0.5% for combined gastrectomy from the 1977-1987 to the 1988-1998 periods.

So, notwithstanding antibiotic prophylaxis the total of postoperative complications was 5.2-5.7%. Cultures of inflammatory substrates from cases with postoperative complications and intestinal microflora from patients having undergone surgery were studied to identify the causative agents.

A total of 295 isolates from cases with EEA were studied. Most complications (57%) were caused by infections due to associations and monocultures of aerobic organisms (38.5%), while mixed (aerobic/anaerobic) infections accounted for 4.5% (table 4). The following organisms were found: enterobacteria were discovered in 86% isolates including Escherichia (36.9%), Enterobacter (20%), Klebsiella (17.3%) and Acinetobacter (13%). The total rate of other enterobacteria isolated from EEA cases was not more than 12.8%. Streptococcus was found in 43%, including enterococci (72%). Pseudomonas were found in 37% cases including blue pus (75.6%). Staphylococcus and Candida yeast were found in 26% and 23% respectively. Non-spore forming obligate anaerobic organisms were identified much rarely (11%). Of them bacteroides

в развитии несостоятельности швов в зависимости от объема хирургического вмешательства выявить не удалось ($p>0,5$) (табл. 1, 2).

Суммарное количество гнойных осложнений, включая НПКА, с 1988 по 1998 г. снизилось в 2,8 раза ($p<0,05$), а частота встречаемости их не зависела от объема выполненной операции и составила в среднем 5,7% при стандартных и 5,2% при комбинированных гастрэктомиях, тогда как в 1977—1987 гг. частота встречаемости данных осложнений в большей степени определялась характером проведенных гастрэктомий, составляя 17,7% при комбинированных и 13,6% — при стандартных операциях.

Нагноение ран при стандартных операциях снизилось с 6,2 до 3,5%, а при комбинированных — с 9,2 до 3,8%. Достоверной разницы частоты нагноений ран в зависимости от хирургического доступа как в первый, так и во второй период времени отмечено не было ($p>0,1$) (табл. 3).

В 1988—1998 гг. снизилась и частота образования поддиафрагмальных абсцессов, при этом существенное значение имел объем хирургического вмешательства. Так, при стандартных гастрэктомиях количество поддиафрагмальных абсцессов достоверно уменьшилось с 4,2 до 1,5%, а при комбинированных — с 6,1 до 1,7%.

В единичных случаях регистрировались подпеченочные абсцессы, частота встречаемости которых в 1988—1998 гг. по сравнению с 1977—1987 гг. снизилась при стандартных вмешательствах с 2,7 до 0,7% и при комбинированных — с 1,8 до 0,5%.

Таким образом, несмотря на проводимую антибиотикопрофилактику, суммарная частота послеоперационных осложнений составляла 5,2—5,7%. Для уточнения этиопатогенеза осложнений нами была изучена микрофлора воспалительных субстратов при послеоперационных осложнениях и микрофлора кишечника у прооперированных пациентов.

В результате исследований отделяемого при НПКА было выделено 295 штаммов микроорганизмов. Патологический процесс чаще характеризовался инфекцией, вызванной ассоциацией аэробных микроорганизмов (57%) и монокультурами (38,5%). На долю смешанной (аэробно-анаэробной) инфекции приходилось 4,5% (табл. 4). Состав выделенных микроорганизмов распределялся следующим образом: энтеробактерии, выделенные у 86% больных, были представлены в 36,9% случаев эшерихиями, в 20% — энтеробактерами, в 17,3% — клебсиеллами и в 13% — ацинетобактерами. Частота встречаемости других энтеробактерий в сумме выделенных при НПКА не превышала 12,8%. У 43% пациентов в исследуемом материале определялись стрептококки, в 72% случаев представленные энтерококками; другие виды стрептококков выделялись в 18% случаев. На долю микроорганизмов рода *Pseudomonas* приходилось 37%, из них 75,6% составляла синегнойная палочка. Стафилококки и дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделялись у 26 и 23% больных соответственно. Значительно реже выделялись неспорообразующие облигатные анаэробные микроорганизмы (11%). Из них на долю бактероидов приходилось 74% случаев; другие анаэробы, такие как пептококки, эубактерии, фузобактерии, составили 16% (табл. 5).

Изучение микробного пейзажа инфицированных ран показало, что в раневом отделяемом доминировали аэробные микроорганизмы, представленные в 32% случаев единственным возбудителем и в 68% — ассоциациями из 2 и более микроорганизмов (см. табл. 4).

Таблица 2

Характер и частота осложнений после гастрэктомий за 1988—1998 гг.
Types and frequencies of complications after gastrectomy during 1988-1998

Гастрэктомия	Число больных	Из них с осложнениями*	С НПКА	С гнойными осложнениями, включая НПКА
Стандартная*** Standard***	467 (56,5)	25 (5,3)	8 (1,7)	27 (5,7)
Комбинированная Combined	359 (43,5)	21 (5,8)	7 (1,9)	19 (5,2)
Всего... Total...	826	46 (5,5)	15 (1,8)	46 (5,5)
Gastrectomy	No. of patients	Including those with complications*	EEAI	Purous complications including EEAi

Примечание. *** — в последние 3 года стандартная гастрэктомия считается в объеме D2.

Note. For the last 3 years standard gastrectomy was defined as D2.

Таблица 3

Table 3

Характер и частота гнойных осложнений в зависимости от объема операций

Types and frequencies of purous complications with respect to surgery extent

Осложнения Complications	1977—1987		1988—1998	
	A (n=257)	B (n=163)	A (n=467)	B (n=359)
Нагноение операционной раны Surgical wound suppuration	16 (6,2)	15 (9,2)	18* (3,5)	10 (3,8)
Поддиафрагмальный абсцесс Subdiaphragmal abscess	11 (4,2)	10 (6,1)	7 (1,5)	6 (1,7)
Подпеченочный абсцесс Subhepatic abscess	7 (2,7)	3 (1,8)	3 (0,7)	2* (0,5)
Всего... Total...	33 (13,1)	28 (17,1)	27 (5,7)	18 (5,2)

Примечание. А — стандартные, В — комбинированные гастрэктомии. * — разница недостоверна $p>0,05$.

Note: A, standard gastrectomy; B, combined gastrectomy. *, the difference is not statistically significant.

accounted for 74% and other anaerobes such as peptococci, eubacteria, fusobacteria were 16% (table 5).

Analysis of the microbial spectrum discovered that aerobic organisms predominated in the wound isolates and were represented by a single agent in 32% and by associations of two or more organisms in 68% of cases (see table 4).

Opportunistic organisms normally inhabiting intestines and skin played the leading role in the isolated species pattern. This was indirectly confirmed by identical antibiotic sensitivity of cultures

Видовой состав исследуемого материала определялся условно-патогенными микроорганизмами, являющимися нормальными представителями аутофлоры кишечника и кожных покровов. Это было косвенно доказано идентичностью чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из воспалительных субстратов и кишечника.

Из выделенных 215 штаммов микроорганизмов наиболее часто встречались энтеробактерии — у 75,5% больных. Энтеробактерии в 57% были представлены эшерихиями, в 17% — клебсиеллами, в 15% — энтеробактерами и в 7,7% — ацинетобактерами.

Частота встречаемости других энтеробактерий при нагноении ран составляла 2%. Достаточно часто в раневом отделяемом обнаруживались стафилококки (41%). Выделенные стрептококки у 28% пациентов в более половине случаев (58%) были представлены энтерококками. Значительно реже высевались псевдомонады (37%), представленные в 39,1% синегнойными палочками и в 60,9% другими видами. Только у 4% пациентов из раневого содержимого были выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida* (см. табл. 5).

При исследовании содержимого интраабдоминальных абсцессов было выделено 237 штаммов. В 73% микрофлора была представлена смешанной (аэробно-анаэробной) инфекцией и в 27% — анаэробной моноинфекцией из представителей нормальной кишечной флоры (см. табл. 4). Наиболее характерной при данном виде осложнений была ассоциация факультативных анаэробов с энтеробактериями. Неспорообразующие анаэробы были выделены у 78% больных. Видовая принадлежность распределялась следующим образом: бактероиды составили 84,6%, другие анаэробы — 15,4%. Среди энтеробактерий наиболее часто встречались эшерихии (86%) и значительно реже другие их виды (14%). Только у 11 и 12% больных из содержимого абсцессов были выделены стрептококки и стафилококки (см. табл. 5).

При изучении микрофлоры кишечника установлено, что у всех обследованных имели место дисбиотические нарушения различной степени.

Обращало внимание преобладание в сумме выделенных аэробных микроорганизмов над анаэробными. Данные нарушения происходили за счет значительного снижения количества микроорганизмов, ответственных за колонизационную резистентность, бифидо- и лактобактерий (табл. 6). Так, при II и III стадиях уровень бифидобактерий у 70% больных был достоверно снижен и соответствовал 8,1 КОЕ/г, а у 30% пациентов количество бифидобактерий составило 6,9 КОЕ/г (при норме 9,0—10,0 КОЕ/г). При IV стадии опухолевого процесса у 92% пациентов отмечалось резкое угнетение бифидофлоры (до 6,0 КОЕ/г) до ее исчезновения. Кроме того, у всех обследованных больных отмечалось значительное снижение количественного содержания лактобактерий, уровень которых по сравнению с исходным (7,0—8,0 КОЕ/г) в среднем составил при II и III стадиях 5,5 КОЕ/г, а при IV стадии заболевания в 45% наблюдений было характерно повышенное содержание сульфатредуцирующих клостридий — до 5,2% КОЕ/г при допустимой норме не

Таблица 4

Table 4

Частота выделения (в %) возбудителей инфекционного процесса при послеоперационных осложнениях

Percentages of pathogens isolated from cases with purous complications

Ассоциация микроорганизмов	НПКА	Послеоперационные раны	Интраабдоминальные абсцессы
Аэробная (монокультура) Aerobes (monoculture)	38,5	32	—
Аэробно-аэробная Aerobes-aerobes	57	68	—
Аэробно-анаэробная Aerobes-anaerobes	4,5	—	73
Анаэробная (монокультура) Anaerobes (monoculture)	—	—	27
Microbial associations	EEAI	Postoperative wounds	Intra-abdominal abscesses

from inflammatory substrates and intestine. Enterobacteria were encountered most frequently (75.5%) among 215 isolated strains. The isolated enterobacteria included *Escherichia* (57%), *Klebsiella* (17%), *Enterobacter* (15%) and *Acinetobacter* (7.7%). Other enterobacteria were found in 2% of wound isolates. *Staphylococci* were rather common in wound cultures (41%). *Streptococci* isolated from 28% patients were represented by enterococci in more than half (57%) cases. *Pseudomonas* was found less frequently (37%) and was represented by blue pus (39.1%) and other species (60.9%). *Candida* yeast was discovered in 4% of wound isolates only (see table 5).

A total of 237 strains were isolated from intra-abdominal abscesses including mixed (aerobic/anaerobic) associations (73%) and normal intestinal anaerobic flora (27%) (see table 4).

These complications were characterized by association of facultative anaerobes with enterobacteria. Non-spore formers were isolated from 78% of cases including bacteroids (84.6%) and other anaerobes (15.4%). *Escherichia* was most common enterobacterium (86%) with other species accounting for the remaining 14%. *Streptococci* and *staphylococci* were isolated from abscess contents in 11% and 12% of cases only (see table 5).

All the patients had dysbiotic lesions of various severity with preponderance of aerobic over anaerobic organisms. These lesions developed due to a dramatic reduction in organisms responsible for colony resistance, i.e. bifido- and lactobacteria (table 6). For instance, among cases with stage II and III disease 70% had reduced bifidobacterium level of 8.1 CFU/g and the remaining 30% had 6.9 CFU/g (normal 9.0-10.0 CFU/g).

In stage IV disease 92% presented with bifidoflora suppression (up to 6.0 CFU/g) or complete disappearance. Besides, all the patients had reduced lactobacterium contents of 5.5 CFU/g in stage II and III, and less than 4.0 CFU/g in stage IV against baseline 7.0-8.9 CFU/g. 45% of the stage IV cases presented with elevated contents of sulfate-reducing clostridia (up to 5.2 CFU/g against allowable limit 4.0 CFU/g). Levels of other anaerobic organisms were compatible with mean normal.

более 4,0 КОЕ/г. Уровень других анаэробных микроорганизмов соответствовал допустимому среднему значению нормы.

Параллельно отмечались избыточное количество энтеробактерий, наличие представителей этого семейства с измененными свойствами.

У больных с II и III стадиями основного заболевания наблюдалось повышение содержания энтеробактерий в среднем до 9,5 КОЕ/г (при норме 7,0—8,0 КОЕ/г).

Типичные эшерихии были выделены только в 50% наблюдений, их лактозонегативные формы — в 36%, протеи и клебсиеллы — в 7%.

У всех больных с IV стадией опухолевого процесса количество энтеробактерий было избыточным и достигало 10,2 КОЕ/г. Частота выделения условно-патогенных энтеробактерий у данных пациентов достигала 70%, из них в 65% случаев высевались ассоциации из 2—3 представителей условно-патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Со стороны кокковой флоры у 40% больных с II и III стадией заболевания отмечалось увеличение как энтерококков, так и стафилококков, уровень которых достигал 8,0 и 6,0 КОЕ/г соответственно, оставаясь на допустимых границах нормы у остальных. При IV стадии повышенное содержание энтерококков и стафилококков регистрировалось у 70% больных, а количественный уровень их составлял 8,7 и 7,2 КОЕ/г соответственно (при допустимой границе нормы: для энтерококков 5,0—7,0 КОЕ/г, для непатогенных стафилококков не более 4,0 КОЕ/г). Кроме того, у пациентов с IV стадией заболевания выделялись гемолитические стрептококки (8%) и стафилококки (55%). У этих больных в 35 и 75% случаев соответственно отмечался повышенный количественный уровень дрожжеподобных грибов рода *Candida* (до 6,0 КОЕ/г при норме не более 3,0—4,0 КОЕ/г).

Таким образом, в результате проведенных исследований микрофлоры кишечника установлено, что у всех обследованных больных раком желудка имели место дисбиотические нарушения различной степени тяжести. Более выраженными эти изменения были у пациентов с IV стадией заболевания, у которых они соответствовали дисбактериозу 3-й и 4-й степени тяжести, тогда как при II и III стадиях основного заболевания был диагностирован дисбактериоз 2-й и 3-й степени. Исследования фекальной микрофлоры в 1-й день после отмены ампиокса и гентамицина показали,

Таблица 5

Table 5

Частота встречаемости (в %) микроорганизмов, выделенных из воспалительных субстратов у больных при послеоперационных осложнениях
Percentages of pathogens isolated from inflammatory substrates of patients with postoperative complications

Микроорганизмы	НПКА	Послеоперационные раны	Интраабдоминальные абсцессы
Аэробные бактерии (89%) / Aerobes (89%)			
Энтеробактерии Enterobacteria	86	75,5	67
Из них: / Including:			
эшерихии** / Escherichia**	36,9	57	86
энтеробактеры / Enterobacter	20	15,3	
клебсиеллы / Klebsiella	17,3	18	
ацинетобактеры Acinetobacter	13	7,7	
другие / Others	12,8	2	14
Стрептококки Streptococci	43	28	12
Из них: / Including:			
энтерококки / Enterococci	72	58	73
Стафилококки / Staphylococci	26	41	11
Грибы рода <i>Candida</i> Candida species	23	4	
Псевдомонады Pseudomonas	37	23	
Из них: / Including:			
синегнойная палочка blue pus	75,6	39,1	
другие / others	24,4	60,9	
Анаэробные бактерии (11%) / Anaerobes (11%)			
Бактероиды / Bacteroids	9		66
	74		84,6
Другие анаэробы: Other anaerobes:	2		12
цептострептококки Peptostreptococci			
эубактерии / Eubacteria	16		15,4
пептококки / Peptococci			
фузобактерии / Fusobacteria			
Organisms	EEAI	Postoperative wounds	Intra-abdominal abscesses

Примечание. * — в части случаев выделялось более 1 вида микроорганизмов, ** — частота встречаемости данного вида микроорганизмов.

Note. *, more than 1 species was isolated from some cases; **, rate of this organism.

что у больных 1-й группы отмечалось снижение удельного веса аэробных микроорганизмов в общем микробиоценозе кишечника и значительное увеличение анаэробных микроорганизмов. Данные изменения происходили за счет снижения бифидобактерий (с $8,1 \pm 0,4$ до $5,0 \pm 0,3$ КОЕ/г) и лактобактерий (с $7,8 \pm 0,4$ до $5,5 \pm 0,4$ КОЕ/г) по сравнению с исходным уровнем. При этом, несмотря на незначительное снижение количества бактероидов, отмечалось выраженное увеличение их удельного веса (до 95%) в общем микробиоценозе кишечника, что было связано с существенным снижением содержания энтеробактерий, энтерококков, а также бифидо- и лактобактерий. В то же время количество клостридий практически не изменилось ($p < 0,01$). Из аэробной флоры наибольшее снижение количественного содержания отмечалось со стороны типичной кишечной палочки (с $9,5 \pm 0,3$ до $7,1 \pm 0,1$ КОЕ/г), а также энтерококков и стрептококков (с $8,0 \pm 0,1$ до $6,6 \pm 0,3$ КОЕ/г и с $5,2 \pm 0,5$ до $4,5 \pm 0,6$ КОЕ/г соответственно). При этом количество стафилококков практически не изменялось. Параллельно с этим отмечалось возрастание частоты встречаемости условно-патогенных энтеробактерий за счет протеев и клебсиелл и появления псевдомонад, увеличения количественного содержания и частоты обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* (с $5,3 \pm 0,3$ до $6,5 \pm 0,4$ КОЕ/г).

Таким образом, в результате применения антимикробных препаратов у больных 1-й группы происходило углубление имеющихся дисбиотических нарушений в составе нормальной микрофлоры кишечника. Изучение влияния цефалоспоринов на микрофлору кишечника больных 2-й группы показало, что после отмены препаратов происходило значительное снижение удельного веса аэробов в общем микробиоценозе кишечника и увеличение удельного веса анаэробных микроорганизмов. Количество бифидо- и лактобактерий значительно снизилось (с $9,2 \pm 0,4$ до $5,3 \pm 0,4$ и с $8,3 \pm 0,3$ до $6,5 \pm 0,4$ КОЕ/г соответственно). При этом уровень бактероидов не изменился, однако удельный вес их в общем микробиоценозе кишечника значительно увеличился за счет существенного снижения количества энтеробактерий, бифидо- и лактобактерий. Повышение удельного веса бактероидов определяло в конечном счете доминирующее положение анаэробных микроорганизмов в целом. Уровень энтеробактерий снизился с $9,5 \pm 0,3$ до $7,4 \pm 0,3$ КОЕ/г. Однако отмечалось увеличение частоты встречаемости протеев и клебсиелл. Количество энтерококков и стафилококков снижалось незначительно, а стрептококков практически не изменялось ($p > 0,5$). Параллельно отмечалось увеличение содержания и частоты обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* (с $5,3 \pm 0,4$ до $6,5 \pm 0,4$ КОЕ/г). Таким образом, после отмены цефалоспоринов во 2-й группе больных мы отмечали глубокие и стойкие дисбиотические нарушения, характеризующиеся значительным снижением количества бифидо- и лактобактерий и увеличением частоты обнаружения условно-патогенных бактерий. Исследование микробиоценоза у больных, получавших цефалоспорины, показало, что применение данных антимикробных препаратов, как и применение ампиокса, гентамицина у больных раком желудка, оказывало отрицательное влияние на микробиоценоз кишечника, углубляя имеющийся дисбаланс в составе нормальной микрофлоры.

После отмены ципрофлоксацина у пациентов 3-й группы отмечено, что препарат не оказывал угнетающего действия на бифидо- и лактобактерии.

Таблица 6

Table 6

Состав микрофлоры и частота встречаемости микроорганизмов в содержимом толстой кишки у больных раком желудка, Ig(M+m) КОЕ/г

Microflora content and frequency in colonic isolates from gastric cancer patients, Ig (Mean+S.D.) CFU/g

Микроорганизмы	Допустимые границы нормы	II—III стадия (n=50)	IV стадия (n=25)
Анаэробные микроорганизмы / Anaerobes			
Бифидобактерии Bifidobacteria	9,0—10,0	$8,1 \pm 0,1$ (70)	$6,0 \pm 0,1$ (92)
Лактобактерии Lactobacteria	7,0—8,0	$5,5 \pm 0,2$ (100)	$4,0 \pm 0,2$ (100)
Бактероиды Bacteroids	9,0—10,0	$9,5 \pm 0,3$ (100)	$9,3 \pm 0,1$ (100)
Пептострептококки Peptostreptococci	10,0—11,0	$9,9 \pm 0,4$ (100)	$9,7 \pm 0,3$ (100)
Актиномицеты Actinomycetes	9,0—10,0	$5,6 \pm 0,3$ (25)	$5,9 \pm 0,2$ (20)
Клостридии Clostridia	<5,0	$3,8 \pm 0,4$ (25)	$5,2 \pm 0,3$ (45)
Аэробные микроорганизмы / Aerobes			
Энтеробактерии Enterobacteria	7,0—8,0	$9,5 \pm 0,3$ (100)	$10,2 \pm 0,2$ (100)
<i>E. coli</i> (lac+)	7,0—8,0	$9,4 \pm 0,1$ (50)	$10,1 \pm 0,3$ (30)
Другие энтеробактерии Other enterobacteria	<4,0	$9,1 \pm 0,4$ (50)	$9,9 \pm 0,3$ (70)
Стафилококки Staphylococci	<5,0	$6,0 \pm 0,3$ (40)	$7,2 \pm 0,2$ (70)
Гемолитические стафилококки Hemolytic staphylococci	<2,0	<2,0	$6,9 \pm 0,4$ (55)
Энтерококки Enterococci	7,0—8,0	$8,0 \pm 0,1$ (40)	$8,7 \pm 0,2$ (70)
Гемолитические стрептококки Hemolytic streptococci	<2,0	<2,0	$7,5 \pm 0,3$ (75)
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> yeast	<5,0	$5,8 \pm 0,4$ (35)	$6,0 \pm 0,2$ (25)
Organisms	Normal limits	Stage II—III (n=50)	Stage IV (n=25)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — частота встречаемости в процентах.

Note. Here and in table 7 numbers in parentheses are percentages of frequency.

In parallel there was an excess of enterobacteria, some of them with atypical features. Stage II and III patients presented with elevation in enterobacterium contents up to mean 9.5 CFU/g (normal 7.0–8.0 CFU/g). Typical escherichias were isolated only in 50%, lactose-negative forms in 36%, *Proteus* and *Klebsiella* in 7% of cases.

Таблица 7

Состав микрофлоры и частота встречаемости микроорганизмов в содержимом толстой кишки до начала применения антимикробных препаратов и после их отмены, Ig(M+m) КОЕ/г

Microflora content and frequency in colonic isolates before and after antimicrobial therapy, Ig (Mean+S.D.) CFU/g

Микроорганизмы	Допустимые границы нормы	До лечения (n=75)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)
Анаэробные микроорганизмы / Anaerobes					
Бифидобактерии Bifidobacteria	9,0—10,0	8,1±0,1 (70)	5,0±0,3 (100)	5,3±0,4 (100)	8,0±0,3 (100)
Лактобактерии Lactobacteria	7,0—8,0	5,9±0,3 (100)	5,5±0,4 (100)	6,5±0,3 (100)	7,9±0,1 (100)
Бактероиды Bacteroids	9,0—10,0	9,5±0,3 (81)	9,1±0,3 (100)	9,3±0,2 (100)	7,8±0,3 (100)
Пептострептококки Peptostreptococci	10,0—11,0	9,9±0,4 (100)	9,0±0,2 (100)	8,9±0,3 (100)	7,7±0,3 (100)
Актиномицеты Actinomycetes	9,0—10,0	5,6±0,3	5,6±0,3 (27,5)	5,9±0,4 (37,5)	5,0±0,3 (100)
Клостридии Clostridia	<5,0	3,8±0,4 (25)	4,6±0,3 (100)	4,3±0,3 (45)	<2,0 (100)
Аэробные микроорганизмы / Aerobes					
Энтеробактерии Enterobacteria	7,0—8,0	9,5±0,3 (100)	7,1±0,1 (100)	7,1±0,1 (100)	<2,0 (100)
E.coli (lac+)	7,0—8,0	9,4±0,1 (50)	7,0±0,3 (100)	7,0±0,3 (100)	<2,0 (100)
Другие энтеробактерии Other enterobacteria	<4,0	9,1±0,4 (50)	6,8±0,4 (65)	6,0±0,1 (100)	<2,0 (100)
Стафилококки Staphylococci	<5,0	6,0±0,3 (81)	6,6±0,3 (100)	6,1±0,1 (75)	6,1±0,3 (100)
Гемолитические стафилококки Hemolytic staphylococci	<2,0	<2,0	4,5±0,6 (45)	3,9±0 (27,5)	4,3±0,3 (45)
Энтерококки Enterococci	7,0-8,0	8,0±0,1 (40)	6,6±0,3 (100)	6,0±0,1 (100)	6,9±0,3 (55)
Гемолитические стрептококки Hemolytic streptococci	<2,0	<2,0	4,5±0,3 (45)	3,1±0,4 (37,5)	4,3±0,3 (37,5)
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> Candida yeast	<5,0	5,8±0,4 (35)	6,5±0,4 (75)	6,9±0,2 (75)	5,3±0,3 (45)
Organisms	Normal limits	Before therapy (n=75)	Group 1 (n=25)	Group 2 (n=25)	Group 3 (n=25)

При этом значительно возрастал их удельный вес в микро-биоценозе кишечника, достоверно повышая удельный вес анаэробных бактерий в целом. Количественное же их содержание после отмены препарата составило $8,0\pm0,6$ и $7,9\pm0,4$ КОЕ/г соответственно. При этом уровень бактериоидов снизился ($7,8\pm0,3$ КОЕ/г), а клостридии не высевались (менее 2,0 КОЕ/г) (табл. 7). На этом фоне отмечена полная элиминация

Table 7

All stage IV cases had excessive levels of enterobacteria reaching 10.2 CFU/g. Opportunistic enterobacteria were isolated in 70% of cases including 65% of associations of 2-3 organisms from Enterobacteriaceae family.

Of stage II and III patients 40% had increased contents of enterococci and staphylococci (8.0 CFU/g and 6.0 CFU/g, respectively). Among stage IV cases 70% presented with elevated levels of enterococci and staphylococci (8.7 CFU/g and 7.2 CFU/g, respectively, against normal limits of 5.0-7.0 CFU/g for enterococci and 4.0 CFU/g for non-pathogenic staphylococci). Besides, cultures from stage IV patients had hemolytic streptococci (8%) and staphylococci (55%). Of these categories 35% and 75%, respectively, presented with *Candida* yeast (up to 6.0 CFU/g against normal limit 3.0-4.0 CFU/g).

So, our analysis discovered that all patients with gastric cancer under study had dysbiotic lesions of different severity. These lesions were more pronounced (grade 3 and 4 dysbacteriosis) in stage IV, and corresponded to dysbacteriosis grades 2 or 3 in stage II and III cancer.

Study of fecal isolates on day 1 after withdrawal of ampicillin and gentamycin discovered that patients from group 1 had a decrease in portion of aerobic organisms in parallel with an increase in anaerobes in total intestinal microflora.

These changes were due to a fall in bifidobacteria (from 8.1 ± 0.4 CFU/g to 5.0 ± 0.3 CFU/g) and lactobacteria (from 7.8 ± 0.4 CFU/g to 5.5 ± 0.4 CFU/g) as compared to baseline. In parallel, there was a pronounced increase of the portion (up to 95%) of bacteroids due to a considerable fall in enterobacteria, enterococci, as well as of bifido- and lactobacteria, notwithstanding a small reduction in their absolute number. The number of clostridia remained practically the same ($p<0.01$).

As concerns aerobic flora, the greatest reduction was observed in typical colon bacillus (from 9.5 ± 0.3 CFU/g to 7.1 ± 0.1 CFU/g), enterococci and streptococci (from 8.0 ± 0.1 to 6.6 ± 0.3 CFU/g and from 5.2 ± 0.5 CFU/g to 4.5 ± 0.6 CFU/g, respectively). The number of staphylococci demonstrated no change.

There was a rise in frequency of opportunistic organisms due to *Proteus* and *Klebsiella* and appearance of *Pseudomonas*, an increase in *Candida* species (from 5.3 ± 0.3 CFU/g to 6.5 ± 0.4 CFU/g).

Thus, antimicrobial therapy in group 1 resulted in aggravation of existing dysbiotic lesions.

Study of the effect of cephalosporin therapy on intestinal flora of group 2 patients demonstrated a considerable reduction in the portion of aerobes in the total microflora, in parallel with a rise in the portion of anaerobic organisms. There was a marked fall in the number of bifido- and lactobacteria (from 9.0 ± 0.4 CFU/g to 5.3 ± 0.4 CFU/g and from 8.3 ± 0.3 CFU/g to 6.5 ± 0.4 CFU/g, respectively).

Bacteroid levels remained the same while their portion in the total intestinal microflora increased considerably due to a decrease

энтеробактерий менее 2,0 КОЕ/г. Количество энтерококков, стрептококков, стафилококков существенно не изменялось после окончания антимикробной терапии ($p>0,1$).

Таким образом, в отличие от больных первых двух групп применение ципрофлоксацина в 3-й группе пациентов оказывало позитивное коррелирующее действие на микрофлору кишечника и обеспечивало эффект селективной деконтаминации.

Выводы. 1. За второй период с 1988 по 1998 г. значительно снизилось суммарное количество послеоперационных гнойных осложнений после гастрэктомий.

2. Снижение числа гнойных осложнений происходило главным образом за счет значительного снижения количества НПКА.

3. При НПКА в патологическом отделяемом доминировали аэробные микроорганизмы, представленные наиболее постоянно ассоциацией грамотрицательных и грамположительных бактерий.

4. При инфицированных ранах патологический процесс наиболее часто характеризовался наличием ассоциации аэробных микроорганизмов, доминирующее положение среди которых занимали грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*.

5. При послеоперационных абсцессах было характерно постоянное присутствие анаэробных неспорообразующих микроорганизмов семейства *Bacteroides*, представленных в большинстве случаев в ассоциации несколькими видами.

6. У всех обследованных больных имелись грубые дисбиотические нарушения в составе нормальной микрофлоры кишечника, более выраженные при III и VI стадии заболевания.

7. Применение пенициллинов, аминогликозидов и цефалоспоринов приводило к углублению дисбактериоза и дополнительной контаминации желудочно-кишечного тракта условно-патогенными энтеробактериями.

8. Применение ципрофлоксацина обеспечивало эффект селективной деконтаминации — полной элиминации из желудочно-кишечного тракта условно-патогенных энтеробактерий на фоне неизмененного количества бифидо- и лактобактерий, ответственных за колонизационную резистентность.

9. При первичных исследованиях микрофлоры воспалительных субстратов в большинстве случаев имело место совпадение микробного пейзажа патологического материала с микрофлорой кишечника.

10. Чувствительность к основным антибиотикам микроорганизмов, выделенных при послеоперационных осложнениях и из кишечника, в 70% была идентичной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Грачева Н. М., Щетинина И. Н. // Клиническая химиотерапия инфекционных болезней. — М., 1991.
2. Дарвин В. В. Внутрикшечная гипертензия в нарушении заживления кишечного шва: Дис... д-ра мед. наук. — Караганда, 1996.
3. Жерлов Г. К., Зыков В. В., Клоков С. С. и др. // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 8. — С. 7—10.
4. Клименков А. А., Патютко Ю. И., Губина Г. И. // Опухоли желудка. — М., 1988.
5. Коришнов В. Н., Володин Н. Н., Ефимов Б. А. и др. // Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника. Метод. рекомендации. — М., 1997.
6. Красногоровец В. Н. Дисбактериозы кишечника. — М., 1989.
7. Симонов Н. Н., Гуляев А. В., Правосудов И. В. и др. // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 246—250.

in enterobacteria, bifido- and lactobacteria. The increase in the bacteroid share was determinant for the predomination of anaerobes as a whole.

Enterobacterium level reduced from 9.5 ± 0.3 CFU/g to 7.4 ± 0.3 CFU/g while frequencies of *Proteus* and *Klebsiella* were rising. Numbers of enterococci and staphylococci reduced considerably and the number of streptococci remained unchanged ($p>0.5$). In parallel, there was a rise in content and frequency of *Candida* yeast (from 5.3 ± 0.4 CFU/g to 6.5 ± 0.4 CFU/g).

Thus, after cephalosporin withdrawal group 2 presented with severe and persistent dysbiotic lesions characterized by a considerable fall in bifido- and lactobacteria in parallel with increase in frequency of opportunistic organisms. Our study demonstrated that administration of cephalosporins as well as ampicillin and gentamycin in patients with gastric cancer produced a negative effect on intestinal microflora thus aggravating its existing unbalance.

Study of group 3 patients after ciprofloxacin discontinuation discovered the drug not to induce suppression of bifido- or lactobacteria with their portion in intestinal flora increasing considerably together with the portion of anaerobes as a whole. Their numbers after therapy discontinuation was 8.0 ± 0.6 CFU/g and 7.9 ± 0.4 CFU/g, respectively. The bacteroid level decreased to 7.8 ± 0.3 CFU/g while clostridia was absent (less than 2.0 CFU/g) (table 7).

There was a complete elimination of enterobacteria (less than 2.0 CFU/g). Numbers of enterococci, streptococci and staphylococci was practically the same after antimicrobial therapy ($p>0.1$).

Thus, unlike groups 1 and 2, ciprofloxacin therapy in group 3 produced a positive corrective effect on intestinal microflora and provided selective decontamination of intestines.

Conclusions. 1. During the second period 1988-1998 there was a considerable fall in total postoperative purulent morbidity after gastrectomy.

2. Reduction in EEAI mainly accounted for the fall in the purulent morbidity.

3. Aerobic organisms most often represented by associations of gram-negative and gram-positive bacteria predominated in isolates from patients with EEAI.

4. Aerobe associations with predominance of gram-negative bacteria from *Enterobacteriaceae* family were characteristic of cultures from infected wounds.

5. Postoperative abscesses always presented with anaerobic non-spore formers from *Bacteroides* family in most cases as associations of several species.

6. All the patients had severe dysbiotic lesions of intestinal microflora which were more pronounced in stage III and IV disease.

7. Penicillin, aminoglycoside and cephalosporin therapy resulted in aggravation of dysbacteriosis and extra gastrointestinal contamination by opportunistic organisms.

8. Ciprofloxacin therapy provided for selective decontamination, i.e. complete elimination of opportunistic enterobacteria from gastrointestinal tract, while leaving unchanged the numbers of bifido- and lactobacteria responsible for colony resistance.

9. Most isolates from inflammatory substrates had the same microbial patterns as intestinal microflora.

10. 70% of strains isolated from cases with postoperative complications and from colonic contents had the same resistance to principal antibiotics.

Поступила 11.04.2000 / Submitted 11.04.2000