

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И *S. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

А.Г. Забихова, А.И. Абелевич,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
ГВЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко»

Забихова Асият Гаджиевна – e-mail: asyagz@mail.ru

В статье представлен новый способ профилактики гнойно-септических осложнений и псевдомембранозного колита в колоректальной хирургии, включающий системную антибиотикопрофилактику цефалоспорином, локальную – рифаксимином и интраоперационное промывание брюшной полости озонированным физиологическим раствором. В группе сравнения профилактика включала в себя сочетание цефалоспорины, аминогликозида и метронидазола, а интраоперационное промывание брюшной полости осуществлялось водным раствором хлоргексидина. На основании анализа результатов обследования 160 пациентов сделан вывод об эффективности и безопасности предложенного способа.

Ключевые слова: гнойно-септические осложнения, колоректальная хирургия псевдомембранозный колит, антибиотикопрофилактика, рифаксимин.

New method of prevention of septic complications and pseudomembranous colitis in colorectal surgery is presented. The method includes systemic prophylaxis with ceftriaxone, local prophylaxis with rifaximin and intraoperative irrigation of ozonized saline solution. Control group prophylaxis includes intravenous cephalosporin, aminoglycoside, metronidazole and abdominal cavity irrigation by chlorhexidine solution. Analysis of treatment of 160 patients showed efficiency and safety of the offered method.

Key words: septic complications, colorectal surgery, pseudomembranous colitis, antibiotic prophylaxis, rifaximin.

Введение

В хирургии толстой кишки проблема профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) является одной из наиболее актуальных. Исследования показывают, что применение антибиотиков позволяет уменьшить частоту ГСО до 10–30% [1, 3, 8, 27]. Однако под действием антибиотиков изменяется структура гнойной хирургической инфекции (прогрессирующий рост грамотрицательной микрофлоры, анаэробов и микробных ассоциаций), возникает антибиотикорезистентность, и, соответственно, эффективность профилактики снижается. В то же время увеличивается частота нежелательных лекарственных реакций, связанных с возникновением колитов, ассоциированных с *S. difficile* (CDAC). Клинические проявления варьируют от бессимптомного носительства до тяжелого рецидивирующего, потенциально летального псевдомембранозного колита (ПМК) [2, 6, 7].

В 2004 г. в двенадцати больницах Канады частота заболеваемости CDAC составила 22,5 случая на 1000 госпитализированных больных с уровнем летальности в 6,9% [19]. В США за период с 1996 по 2003 г. количество случаев внутрибольничной CDAC удвоилось [18]. Благодаря введению обязательной регистрации удалось изучить реальную эпидемическую ситуацию *S. difficile*-инфекции в Германии [25]. За два года (01.01.2008–31.12.2009) было отмечено 817 случаев *S. difficile*-инфекции, 733 (89,7%) из которых соответствовали клиническим критериям тяжело протекающей СДАД. В 441 (54%) случае *S. difficile*-инфекция была названа основной причиной смерти пациента.

В России большая часть внутрибольничных диарей не регистрируется, либо не расшифровывается их этиология, в том числе из-за высокой стоимости диагностических систем. Это затрудняет статистический анализ заболеваемости CDAC. Однако уровень распространенности и тяжесть заболеваний, ассоциированных с *S. difficile* также неуклонно растет [6, 7].

В колоректальной хирургии ПМК усугубляет тяжесть послеоперационного периода, нередко осложняется гиповолемией, токсической дилатацией и некротической перфорацией толстой кишки. Дифференциальный диагноз между ПМК и хирургическими осложнениями затруднен, что может явиться причиной необоснованной антибиотикотерапии или даже напрасно выполненной релапаротомии. Летальность при развитии тяжелых форм ПМК составляет 6–30% [11, 19], а по некоторым данным может достигать 54% [25].

Цель исследования: оптимизировать мероприятия по профилактике гнойно-септических осложнений и псевдомембранозного колита после операций на толстой кишке.

Задачи исследования:

1. Создать и теоретически обосновать новый режим комплексной профилактики ГСО при операциях на толстой кишке.
2. Выделить факторы риска развития CDAC в послеоперационном периоде.
3. Оценить эффективность предложенного режима для профилактики CDAC.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения двух групп больных, которым были выполнены операции на толстой кишке в отделении колопроктологии Нижегородской областной клинической больницы с 2007 по 2010 г.

В первой (исследуемой) группе – 80 человек – применен новый комплекс профилактических мероприятий, включающий:

- цефалоспорины 3-го поколения – системный компонент антибиотикопрофилактики.
- рифаксимин – кишечный неабсорбируемый антибиотик широкого спектра действия, в т. ч. активный в отношении *C. difficile*. Используется для профилактики псевдомембранозного колита, способствует деконтаминации толстой кишки,
- озонированный физиологический раствор (ОФР) – универсальный антисептик с мощным бактерицидным действием, эффективный против анаэробных микроорганизмов.

Рифаксимин назначался 400 мг 3 р/д внутрь в течение двух дней до операции и двух дней после, цефтриаксон 1,0 мг 2 р/д в/в, за 30 минут до операции и в течение двух дней после. Озонированный физиологический раствор в концентрации 8–9 мг/л использовался однократно, для промывания брюшной полости в течение 10 минут перед ушиванием операционной раны. Новизна использования данного комплекса подтверждена патентом на изобретение № 2010154386/14 от 29.12.2010 г.

Операционные биопаты брюшины, взятые до и после применения ОФР, изучались патологоанатомом слепым методом.

В группе сравнения (исторический контроль), состоящей из 80 человек, профилактика включала:

- цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон 1,0 г 2 раза в день),
- аминогликозид (амикацин 2,0 г 1 раз в день),
- метронидазол (0,5 г 3 раза в день).

Препараты вводились парентерально за 30 минут до операции и в течении 2 дней после операции. По усмотрению лечащего врача курс АБП продлевался до 3–5 дней.

- однократное 10-минутное промывание брюшной полости водным раствором хлорексидина.

Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблицах 1 и 2.

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика больных

		Исследуемая группа	Группа сравнения
Возраст, n=80		62,3±4,8	61,4±5,6
Пол, n=80	Женщины	56	52
	Мужчины	24	28

Все пациенты были сопоставимы по соматическому статусу, полу, возрасту, заболеваниям, объему и продолжительности операции. Критерием включения в исследование были операции на толстой кишке, сопровождающиеся вскрытием просвета кишки. Критерием исключения – наличие параканкротических абсцессов и флегмон, требующих не профилактических, а лечебных мероприятий. Характер выполненных оперативных вмешательств у паци-

ентов исследуемой группы и группы сравнения представлен в таблице 3.

ТАБЛИЦА 2.

Распределение пациентов по заболеваниям

Диагноз	Исследуемая группа, n=80	Группа сравнения, n=80
Рак толстой кишки	62	61
Дивертикулярная болезнь	4	2
Полипоз	5	3
Лейомиома	1	0
Шваннома	1	0
Злокачественный карциноид	3	2
GIST	1	0
Иноородное тело прямой кишки	1	0
Колостома, наложенная по поводу травмы прямой кишки	2	3

ТАБЛИЦА 3.

Характер оперативного лечения

Операция	Исследуемая группа, n=80	Группа сравнения, n=80
Передняя резекция прямой кишки	4	3
Низкая передняя резекция прямой кишки с аппаратным анастомозом	16	13
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением	0	1
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	8	12
Экстирпация культи прямой кишки	1	2
Резекция сигмовидной кишки	4	7
Гемиколэктомия слева	4	6
Гемиколэктомия справа	6	5
Субтотальная резекция ободочной кишки	2	1
Колпроктэктомия	1	0
Перемещение стомы, резекция избытка толстой кишки	2	4
Реконструкция колостомы, грыжесечение	4	7
Внутрибрюшное закрытие колостомы	9	6
Комбинированные операции (всего)	15	13

При анализе результатов лечения оценивались частота развития септических осложнений, ПМК, стоимость лечения, длительность пребывания больного в стационаре.

Диагноз ПМК устанавливался на основании стандартных критериев [20, 27] – клинических проявлений в сочетании с одним из следующих признаков:

- эндоскопической картиной изменений на слизистой оболочке толстой кишки;
- патологической гистологической картиной в образцах, полученных при биопсии, колэктомии или аутопсии;
- положительным результатом анализа кала на наличие токсинов *C. difficile* (коммерческие тест-системы);
- в 5 случаях – при патологоанатомическом исследовании.

Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе нагноение послеоперационной раны развилось лишь у двух больных (2,5%), другие гнойные осложнения не наблюдались. ПМК зарегистрирован в двух случаях (2,5%). Летальных исходов не было. Не отмечено повреждающее действие ОФР на брюшину.

В группе сравнения нагноение послеоперационной раны развилось у 5 (6,25%) больных, абдоминальный сепсис – у 1 (1,25%), межкишечный абсцесс – у 2 (2,5%), тазовая флегмона – у 1 (1,25%), псевдомембранозный колит – у 7 (8,75%).

Средний срок лечения больного в стационаре в исследуемой группе составил 15,6 дней, в группе сравнения – 25,4. Стоимость лечения уменьшилась за счет сокращения сроков пребывания больного в стационаре и снижения расходов на лекарственное обеспечение.

В исследуемой группе ПМК имел место у 2 женщин 68 и 70 лет после закрытия разгрузочной колостомы, наложенной 2 месяцами ранее при выполнении низкой передней резекции прямой кишки с аппаратным анастомозом. В обоих случаях наблюдалась легкая форма заболевания в виде тенезмов и частого (4–6 раз в сутки) жидкого стула, токсическая дилатация кишечника не была зарегистрирована. Указанные симптомы были купированы в течение первых 10 суток после операции с помощью диеты, инфузионной терапии и продления приема лечебной (удвоенной) дозы рифаксимина.

В группе сравнения ПМК развился у 7 больных: 5 женщин и 2 мужчин в возрасте от 55 до 75 лет (61,4±5,6 года). Частота и тяжесть заболевания ассоциировалась с возрастом больных. В 6 случаях пациенты были старше 60 лет. Аналогичное влияние возраста на частоту возникновения CDAD продемонстрировано в исследовании J. Perin и соавт. [23]. Авторами зарегистрировано четырехкратное увеличение случаев инфекции (с 35,6 на 100 тыс. населения в 1991 г. до 156,3 на 100 тыс. в 2003 г.), причем среди пациентов 65 лет и старше данный показатель повысился более чем в восьмикратно (со 100 до 866,5 на 100 тыс.). Заболеваемость среди мужчин и женщин сохранялась примерно одинаковой [15, 17].

Сопоставление длительности приема антибиотиков у лиц с развитием ПМК и без него указывало на важную роль этого фактора в формировании осложнения. Так, продолжительность АБП при развитии ПМК составляла 5,3±1,9 дня, без развития ПМК – 3,1±0,7 дня. В различных источниках обращается внимание на увеличение риска заболевания CDAC при длительном (более трех дней по данным Wistrom и соавт. [29]) использовании АБП, особенно при проведении комбинированной терапии [8]. В исследовании A. Morris и соавт. за 6 лет выявлено 145 случаев CDAC, среди которых 89% больных до развития заболевания получали антибиотики по различным показаниям. Характерно, что у четверти оперированных больных назначение антибиотиков с профилактической целью вообще являлось единственным фактором риска.

Согласно данным литературы операции на органах брюшной полости выделены как отдельный фактор риска развития CDAC [15]. Отмечен более высокий уровень заболеваемости CDAC после радикальных операций по поводу рака толстой кишки вне зависимости от локализации патологического процесса – 7,5%, а при операциях по поводу неопухолевых заболеваний – 1,25%. По некоторым данным онкологические больные относятся к группе высокого риска ПМК наравне с ВИЧ-инфицированными, а также пациентами отделений интенсивной терапии с уремией, гемобластомами, ожогами [16].

В наших наблюдениях предоперационный койко-день у пациентов, перенесших операции на прямой кишке с развитием CDAC, составил 7,45±3,0 дня, достоверно не отличаясь от такового у пациентов, не имевших данного осложнения 6,9±2,8 дня. Следовательно, больные с ПМК не имели повышенного риска колонизации желудочно-кишечного тракта клостридиями за счет более длительного нахождения в стационаре в предоперационном периоде. Однако среди пациентов, повторно госпитализированных в отделение, частота случаев ПМК была существенно выше – 5%. Это пациенты, которым было выполнено закрытие разгрузочной колостомы, и, соответственно, повторно проводилась антибиотикопрофилактика. Из 7 больных при явлениях прогрессирующего инфекционно-токсического шока и нарастающей полиорганной недостаточности погибли 2 (2,5%). В одном случае состояние утяжелила релапаротомия, выполненная на фоне осложненной формы ПМК, симулировавшей перитонит и динамическую кишечную непроходимость.

Применение схемы профилактики цефтриаксон + рифаксимин + ОФР в исследуемой группе позволило уменьшить частоту CDAC до 2,5%. Это, вероятно, обусловлено включением в схему профилактики препарата, активного в отношении *C. difficile* [12, 14], уменьшением количества антибиотиков широкого спектра и длительности действия на микрофлору кишечника.

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность предложенного режима и для профилактики гнойных осложнений. Частота ГСО уменьшилась в исследуемой группе до 2,5% в сравнении с контрольной группой – 11,25%, несмотря на уменьшение количества назначаемых антибиотиков широкого спектра действия. Возможно, это также произошло благодаря снижению количества случаев антибиотикоассоциированной диареи, отсутствию транслокации микробной флоры, обусловленной токсической дилатацией кишечника. Кроме того, уменьшение количества антибактериальных препаратов было компенсировано включением в профилактический комплекс неспецифического фактора – ОФР.

Пероральная и комбинированная антибиотикопрофилактика встречается в литературе как один из рекомендуемых режимов при операциях на толстой кишке. Например, метаанализ, проведенный в Великобритании на основании 182 рандомизированных контролируемых исследований с 1980 по 2007 г., выявил достоверные преимущества комбинированного режима по сравнению с введением антибиотиков только внутривенно [22]. Используемая нами комбинация системной и локальной профилактики создает синергетический эффект в отношении микроорганизмов – источников эндогенного инфицирования. Использование препарата, активного в просвете кишки снижает микробную обсемененность кишки и, соответственно, контаминацию операционной раны, а также транслокацию эндогенной микрофлоры. Парентеральное использование антибиотиков позволяет предупредить колонизацию или инфицирование мочевыводящих путей, респираторного тракта и кожных покровов «госпитальными» микроорганизмами в период стабилизации энтерального компонента.

Выводы

1. Сочетание системного и локального компонентов профилактики гнойно-септических осложнений с включением в схему препарата, эффективного в отношении *C. difficile*, рационально при контаминированных операциях, сопровождающихся вскрытием просвета толстой кишки.

2. Пациенты старше 60 лет, перенесшие радикальные операции по поводу рака толстой кишки, получающие антибактериальные препараты длительностью более 3 суток, относятся к категории повышенного риска развития псевдомембранозного колита.

3. Применение нового режима профилактики позволяет сократить количество послеоперационных гнойно-септических осложнений и случаев *C. difficile* – ассоциированного колита после операций на толстой кишке.

ЛИТЕРАТУРА

- Беденков А.В., Базаров А.С., Страчунский Л.С. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2003. Т. 5. № 12. С. 234-241.
- Галкин Д.В., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современные возможности терапии анаэробных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 4. С. 298-312.
- Голуб А.В., Козлов Р.С. Антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2007. Т. 9. № 3. С. 244-252.
- Гульман М.И., Винник Ю.С., Якимов С.В., Миллер С.В., Анишина О.В., Карапетян Г.Э., Дунаевская С.В. Применение озона в хирургической клинике. Сибирское медицинское обозрение. 2003. Т. 2. № 4. С. 84-86.
- Контрощикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии. Озонотерапия в клинической медицине. М. 1995. С. 260.
- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 3. № 4. С. 200-232.
- Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Consilium Medicum. 2004. № 6 (12). С. 7.
- Плешков В.Г., Голуб А.В., Беденков А.В. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков в хирургических стационарах Смоленской области. Инфекции в хирургии. 2004. Т. 2. № 18. С. 24.
- Политика применения антибиотиков в хирургии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 4. С. 302-317.
- Родоман Г.В., Оболенский В.Н., Лаберко Л.А. и др. Проблемы комбинированной антибактериальной терапии хирургических инфекций. Вестник РГМУ. 2002. № 7. С. 13-17.
- Bartlett J. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002. № 31. С. 334-339.
- Bresadola F., Intini S., Anania G. et al. Chemoprophylaxis in large intestine surgery preparation: oral rifaximin vs. an intravenous cephalosporin. Ann Ital Chir. 1992. LXIII (2). P. 201-207.
- Brown S.M., Eremin S.R., Shlyapnikov S.A. et al. Prospective surveillance for surgical site infections in St. Petersburg, Russian federation. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007. № 28. С. 319-325.
- DuPont H.L., Steffen R., Sack D.A. et al. A randomized, double-blind, parallel, placebo (PBO)- controlled study of rifaximin (RFX) at 600 and 1200 mg/day in the treatment of bacterial infectious diarrhea in travelers/ Presented at the 7th Conference of the international Society of Travel Medicine (CISTM7), Innsbruck, Austria, 27-31 May 2001: abstract no. 2008-00195.
- Fekety R., Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Antibiotic associated colitis. Principles and practice of infection Diseases. 4ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1995. P. 978-987.
- Gorbach S.L. Antibiotics and *Clostridium-difficile*. N Engl J Med. 1999. № 341. P. 1689-1691.
- Lee J., Hospental R.D. Pseudomembranous Colitis July, 2005. <http://www.emedicine.com/med/topic/1942.htm>
- Loo V., Poirier L., Miller M. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005. № 353. P. 2442-2449.
- MacFarland L.V. The epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Gastroenterology Internat. 1991. № 4. P. 82-85.
- McDonald L.C. et al. Recommendation for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2007. № 28 (2). P. 140-145.
- Muto C., Pokrywka M., Shutt K. et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colostomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Inf Contr Hosp Epidemiol. 2005. № 26. P. 273-280.
- Nelson R.L. et al. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery Cochrane. Database Syst Rev. 2009. Jan. 21. № 1.
- Pepin J., Alary M.E., Valiquette L. *Clostridium difficile* associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004. № 171. P. 466-472.
- Porta E., Berta V. A new prophylactic antibacterial regimen in colorectal surgery. Chir Gastroent. 1992. № 26. P. 401-408.
- RKI: *Clostridium-difficile*-Infektionen: Übermittlungen gemäß IfSG von 01/2008 bis 12/2009 // Epid. Bull. 2010. № 10. P. 87-89.
- RKI: Schwer verlaufende Infektionen mit *C. difficile*: Zur Meldepflicht. Epid. Bull. 2007. № 46. 424 p.
- RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: *Clostridium difficile*. Epid. Bull. 2009. № 24. P. 234-239.
- Smith R.L., Bohl J.K., McElleaney S.T. et al. Wound infection after elective colorectal resections. Ann Surg. 2004. № 239. P. 599-607.
- Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001. Vol. 47. P. 43-50.