

- тическое руководство. – М.: Медицинская литература, 2007.
11. Шульгина Л. Э., Куликов В. П., Хорев Н. Г. Ультразвуковая диагностика патологии брюшной аорты и её висцеральных ветвей. В кн.: Куликов В. П., ред. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. – М.: ООО Фирма «Стром», 2007. – С. 467–492.
 12. Ball L., Corradi F., Pelosi P. Ultrasonography in critical care medicine: The WAMS Approach. ICUMangement. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 30–33.
 13. Cheema S., Ilesley D., Richardson J. et al. A thermographic study of paravertebral analgesia // Ahaesthesia. – 1995. – Vol. 50. – P. 118–121.
 14. Lönnqvist P.-A. Pre-emptive analgesia with thoracic paravertebral blockade? // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 727–728.
 15. Naja Z., Lunnqvist P. Somatic paravertebral blockade: incidence of failed block and complications // Anaesthesia. – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1184–1188.
 16. Raval N. Epidural technique for postoperative pain: Gold standart no more? // Region. Anest. Pain Med. – 2012. – Vol. 37, № 3. – P. 310–317.
 17. Richardson J., Lönnqvist P., Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 106, № 2. – P. 164–171.
 18. Richardson J., Jones J., Atkinson R. The effect of thoracic paravertebral blockade on somato-sensory evoked potentials // Anesthesia&Analgesia. – 1998. – Vol. 87, № 2. – P. 373–376.
 19. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain // Cur. Opin. Anaest. – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 796–804.
 20. Wijeyesundera D., Beattie W., Austin P. et al. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9638. – P. 562–569.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Л. Л. Плоткин, М. П. Злаказов, А. В. Краснопеев

CLINICAL VALUE OF BACTEREMIA IN PATIENTS AFTER COLOPROCTOLOGICAL OPERATIONS

L. L. Plotkin, M. P. Zlakazov, A. V. Krasnopeev

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Проведено ретроспективное, когортное исследование, в которое включено 1 274 пациента после колопроктологических операций. Бактериemia диагностирована у 28% пациентов, из них в 17% случаев проявлялась клиникой сепсиса (74%) или тяжёлого сепсиса (26%). Доказано, что бактериemia достоверно повышает риск летального исхода и снижает показатель 28-дневной выживаемости.

Ключевые слова: колопроктологические операции, бактериemia, сепсис.

A retrospective cohort study was conducted, which included 1,274 patients after coloproctological operations. Bacteremia was diagnosed in 28% of the patients; in 17% of them, it manifested itself as the clinical presentation of sepsis (74%) or severe sepsis (26%). Bacteremia was proven to significantly increase the risk of death and to reduce 28-day survival rate.

Key words: coloproctological operations, bacteremia, sepsis.

Практически существуют лишь единичные данные о частоте развития сепсиса у онкологических больных после колопроктологических операций. Доказано, что риск развития сепсиса у онкологических больных в 3 раза выше, чем у общехирургических пациентов [4]. Известно, что в опухолевой тка-

ни в 75% случаев определяются микроорганизмы, а после онкологических операций у 30% пациентов фиксируют бактериemia. Частота развития сепсиса у больных данной группы составляет 3,5–5,0%, а показатель летальности колеблется в пределах 23–28% [1, 3].

В настоящее время представления о значимости бактериемии после онкологических, колопроктологических операций недостаточны, как недостаточны и знания о частоте и особенностях течения сепсиса у больных данной категории.

Цель исследования – изучить частоту и возможные клинические варианты течения бактериемии у пациентов после онкологических колопроктологических операций.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное, когортное исследование, в которое включено 1 274 пациента после плановых онкологических колопроктологических операций. Все больные были госпитализированы в клинику факультетской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета, функционирующей на базе Дорожной клинической больницы г. Челябинска, в период с 10 января 2010 г. по 1 октября 2014 г. Из всей субпопуляции больных, включённых в исследование, у 31% ($n = 395$) – проведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у 27% ($n = 344$) – брюшно-анальная резекция прямой кишки, у 19% ($n = 242$) – передняя резекция прямой кишки и у 23% ($n = 293$) – операция по типу Гартмана.

Критерии включения:

- 1) II–III степень онкологического процесса по классификации TNM;
- 2) риск анестезии I–II класса по шкале ASA;
- 3) проведение анестезии без применения пропофола;
- 4) оценка коморбидного состояния по шкале Charlson не более 4 ± 1 балл [6];
- 5) отсутствие в анамнезе предыдущей госпитализации и антимикробной терапии в течение последних 90 дней.

Критерием исключения из исследования было отсутствие хотя бы одного критерия включения. Из исследования исключено 16% (243/1 517) пациентов. Таким образом, в исследовании участвовало 1 274 больных, которые до операции дали добровольное согласие на включение в это исследование.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($62,0 \pm 11,5$ года), среди них 57% ($n = 726$) – женщины. Кроме того, всем больным проведена идентичная по объёму общая комбинированная анестезия (внутривенная + ингаляционная) с интубацией трахеи. Индукцию пациентам осуществляли внутривенным введением тиопентала натрия в дозе 3–5 мг/кг с последующей ларингоскопией и интубацией трахеи после предварительного введения 100 мкг фентанила и дитилина в дозе 1,5 мг/кг. В дальнейшем, в ходе проведения анестезии, мышечную релаксацию вызывали введением атракуриума в дозе 0,3–0,5 мг/кг болю-

сом. С целью насыщения газовым анестетиком дыхательный контур наркозного аппарата предварительно заполняли смесью кислорода и севофлурана с концентрацией на входе 6 об. % с потоком газонаркоотической смеси 8 л/мин в течение 3–5 мин. Для поддержания анестезии применяли ингаляцию 0,5–3,5 об. % севофлурана в кислородно-воздушной смеси ($FiO_2 = 50\%$) с газотоком, согласно рекомендациям компании производителя Abbott Lab. (США), не менее 2 л/мин. По необходимости интраоперационную анальгезию дополняли болюсным введением фентанила по 50–100 мкг. Для единообразия условий проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) осуществляли выбор следующих параметров: режим вентиляции, дыхательный объём, частота дыхания и FiO_2 . Респираторную поддержку проводили аппаратом Fabius (Dräger, Германия) в режиме IPPV (англ. аббревиатура Intermittent Positive Pressure Ventilation) в режиме принудительной вентиляции лёгких с положительным давлением и переключением по объёму: с дыхательным объёмом 7 мл/кг, частотой дыхания – 14 в мин, $FiO_2 = 0,5$. В качестве абсорбента углекислого газа применяли гранулированную натронную известь с цветовым индикатором Intersurgical. Предоперационную антибиотикопрофилактику проводили всем пациентам за 30 мин до лапаротомии введением внутривенно болюсом 1,2 г амоксициллина/клавуланата.

Диагностику синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса проводили с применением расширенных критериев сепсиса [8]. Оценку тяжести состояния больных выполняли по шкале APACHE II [7], а органных дисфункций – по шкале SOFA [10]. Однако изменения в показателях гомеостаза по шкале SOFA, отражающих наличие органной дисфункции у включённых в исследование пациентов, были вызваны не всегда только сепсисом, но и сопутствующей патологией. В связи с тем, что генез органно-системных расстройств в отдельных случаях сложно дифференцировать, сформировали две группы пациентов, отвечающих критериям диагностики сепсиса, но различающихся по тяжести синдрома полиорганной недостаточности и общей тяжести состояния.

Лабораторные методы исследования. У всех больных в первые 24 ч после операции из двух периферических вен забирали кровь на наличие гемокультуры. Определение гемокультуры осуществляли методом глубинного посева на агаре по методике, предложенной Х. И. Исаковым, Х. М. Вахидовой (1996) [2]. В стерильный флакон с 10 мл дистиллята забирали 5 мл крови больного, которая там гемолизировалась. В этот флакон добавляли 100 мл полужидкого питательного агара с температурой 45°C. Смесь тщательно перемешивали и разливали по чашкам Петри. После застывания агара чаши помещали в термостат на 24 ч при температуре 37°C.

Рост изолятов учитывали в толще и на поверхности агара через 24–48 ч. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили методом диффузии в агар с использованием дисков.

Уровень прокальцитонина определяли количественным иммунолюминиметрическим методом с помощью реактивов фирмы BRAHMS Lumitest-РСТ. Концентрацию в крови эндотоксинов определяли с помощью люмулюс-теста (ЛАЛ) (норма 0,2 ЕД/мл).

Нулевая гипотеза: бактериемия после плановых, колопроктологических операций – крайне редкое состояние, которое не приводит к развитию сепсиса.

Основным целевым показателем был показатель 28-дневной выживаемости, также оценивали несколько суррогатных показателей: длительность ИВЛ, длительность госпитализации, показатель летальности.

Статистические методы анализа. Полученные данные из историй болезни заносили в электронную таблицу формата Excel (2007). Для анализа данных использовали программу Atte Stat. Все количественные показатели оценивали на нормальность их распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все нормально распределённые количественные показатели проверены согласно правилу Томсона. Непараметрические показатели проверены правилом отклонения от медианы более чем на полуторный межквартильный интервал. Параметрические данные представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней (m). Непараметрические данные представлены медианой (M_e) и межквартильным диапазоном (Q₁ – 25%; Q₂ – 75%).

Доверительного интервала (ДИ) = $M \pm t\sigma_x$, где M – величина выборочного среднего; t – коэффициент Стьюдента; σ_x – среднее квадратичное отклонение = σ/\sqrt{n} ; n – объём выборки; σ – ошибка выборочного среднего = $\sqrt{\sum x_i^2 - M^2/n - 1}$; x_i – значение оцениваемого признака [5].

Сравнительный анализ параметрических данных между группами сравнения проводили критерием Уэлча, а непараметрических данных – с помощью критерия Манна – Уитни. Качественные признаки сравнивали с использованием критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Бактериемию диагностировали у 28% (n = 357) пациентов из всей группы больных, включённых в исследование. Грампозитивную флору верифицировали у 11% (n = 39) пациентов, а количество штаммов грамотрицательных микроорганизмов в гемокультуре определяли достоверно чаще – 89% (n = 318) ($\chi^2 = 24,725$; p = 0,01). Среди грампозитивной флоры получен рост штаммов *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (рис. 1).

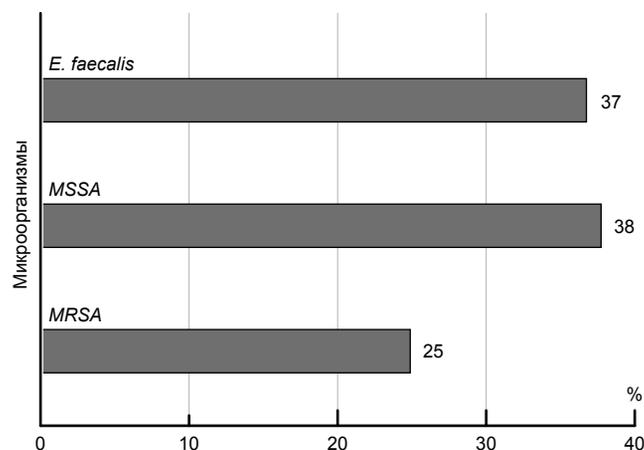


Рис. 1. Частота грампозитивных микроорганизмов в гемокультуре у пациентов после колопроктологических операций (MRSA-метициллин резистентный золотистый стафилококк; MSSA-метициллин чувствительный золотистый стафилококк)

Ни один из названных изолятов не имел доминирующего роста в гемокультуре.

Грамотрицательные микроорганизмы в гемокультуре были представлены в 28% (n = 89) случаев *Escherichia coli* (*E. coli*), в 70% (n = 223) случаев – *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и в 2% (n = 6) – *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (рис. 2). Кроме того, 54% штаммов *E. coli* и 78% штаммов *K. pneumoniae* были продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Таким образом, среди грамотрицательных микроорганизмов в гемокультуре достоверно преобладали штаммы *K. pneumoniae* ($\chi^2 = 32,852$; p = 0,03), которые были продуцентом БЛРС.

Наряду с определением гемокультуры, в ходе исследования изучена чувствительность выделенных

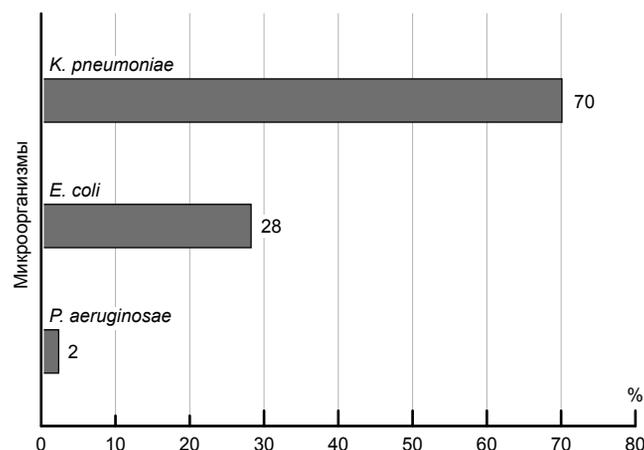


Рис. 2. Частота грамотрицательных микроорганизмов в гемокультуре у пациентов после колопроктологических операций

микроорганизмов к антимикробным препаратам. Так, штаммы *E. faecalis* были чувствительны практически ко всем антибактериальным препаратам, воздействующим на грампозитивную флору, кроме оксациллина (рис. 3). Совершенно противоположный результат получен при определении чувствительности MRSA (рис. 4), 34% изолятов этого патогена оказались резистентны к ванкомицину.

Чувствительность штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющихся продуцентами БЛРС, сопоставима (рис. 5). Оказалось, что эти микроорганизмы проявляют резистентность не только к цефалоспорином третьего и четвертого поколений, но и 21% верифицированных штаммов были *in vitro* не чувствительны к имипенему.

Различные клинические варианты проявления инфекции диагностированы у 17% ($n = 61$) пациентов с бактериемией (табл.). В зависимости от тяжести состояния и выраженности органных нарушений все больные разделены на две группы. В 1-ю группу ($n = 46$; 74%) включены больные с тяжёлым сепсисом, у которых тяжесть состояния (оценка по шкале APACHE II) и выраженность органных нарушений (оценка по шкале SOFA) были статистически значимо меньше, чем у пациентов, образовавших 2-ю группу ($n = 15$; 26%).

Инструментальные методы исследования (УЗИ брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография) не выявили другого источника инфекции. У 22% пациентов 1-й группы в посевах крови верифицировали *E. Faecalis*, и в 78% случаев был получен рост *E. coli* и *K. pneumoniae*. Кроме того, 46% штаммов *E. coli* не являлись продуцентами БЛРС. В отличие от больных 1-й группы, у пациентов 2-й группы отмечен рост в гемокультуре только грамотрицательных микроорганизмов, которые были представлены в 11% случаев *E. coli* и в 89% случаев – *K. pneumoniae*. Отличительной особенностью штаммов выделенных возбудителей была их способность продуцировать БЛРС. Характеристики пациентов с клиническими проявлениями бактериемии представлены в таблице.

Согласно данным таблицы, все пациенты с клиническими проявлениями бактериемии были сопоставимы по возрасту, однако во 2-й группе статистически значимо больше было мужчин. Нарушение углеводного обмена имелось практически у 97% пациентов. И если у больных 1-й группы в 65% случаев был сахарный диабет, то у пациентов 2-й группы чаще диагностировали стрессовую гипергликемию (73%).

Уровень эндотоксинов в крови пациентов 2-й группы был достоверно выше, чем у больных, включённых в 1-ю группу. Уровень прокальцитонина достоверно не отличался в группах сравнения. Кроме того, больным 2-й группы статистически значимо длительней проводилась ИВЛ и у них дольше был период госпитализации.

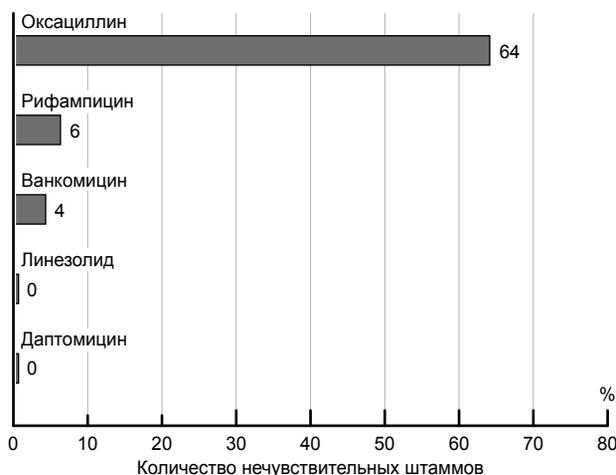


Рис. 3. Чувствительность штаммов *E. faecalis* к антибактериальным препаратам

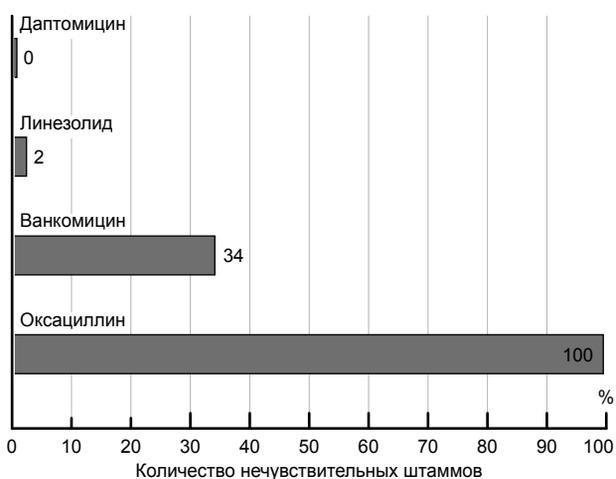


Рис. 4. Чувствительность штаммов MRSA к антибактериальным препаратам

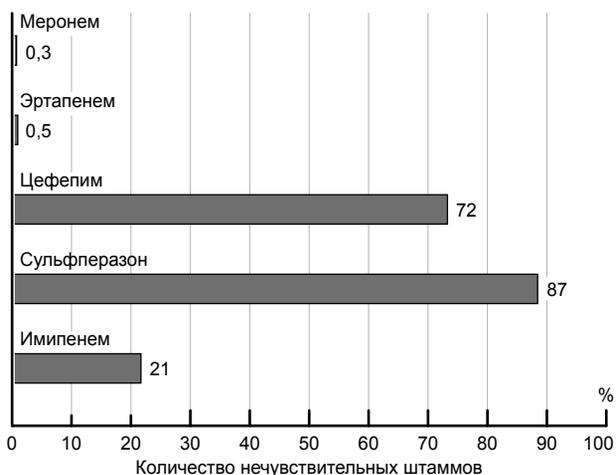


Рис. 5. Активность антибактериальных препаратов в отношении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцентов БЛРС

Характеристики пациентов с клиническими проявлениями бактериемии

Показатели	1-я группа, n = 46	2-я группа, n = 15	p
Возраст (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	60 (48; 58)	65 (51; 63)	0,06
Женщины, n; %	24; 52	1; 7	0,02
Сахарный диабет, n; %	30; 65	2; 13	0,00
Гипергликемия, n; %	16; 35	11; 73	0,04
APACHE II, баллы (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	11 (6; 9)	19 (13; 17)	0,038
SOFA, баллы (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	6 (3; 5)	12 (5; 10)	0,04
ЛАЛ-тест, ЕД/мл, (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	4,2 (1,6; 3)	12 (5; 10)	0,025
ПКТ, нг/мл (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	48 (25; 46)	46 (20; 44)	0,1
Длительность ИВЛ, дни (M _e ; Q ₁ ; Q ₂)	4,5 (2; 3,5)	12 (5; 10)	0,035
Длительность госпитализации, дни	24,0 ± 2,6	38,0 ± 6,4	0,04

Примечание: M_e – медиана; Q₁, Q₂ – соответственно 25% и 75% квартили; p < 0,05 – разница статистически значима между показателями группы больных сепсисом и тяжёлым сепсисом; ПКТ – прокальцитонинный тест.

Общий показатель летальности у больных после колопроктологических операций составлял 3% (38/1 274), а в группе пациентов с бактериемией он достигал 10% (36/357). Риск развития летального исхода у больных всей изучаемой субпопуляции – 0,03 (ДИ = 95%; 0,015–0,045). В то же время риск наступления летального исхода у больных с бактериемией оказался достоверно выше и был равен 0,11 (ДИ = 95%; 0,08–0,14; p = 0,045). Показатель 28-дневной выживаемости был ниже у пациентов с бактериемией (рис. 6).

Таким образом, бактериемия диагностируется у 28% пациентов после плановых онкологических колопроктологических операций, что соответствует выводам ранее проведённых отечественных исследований [1, 3]. В гемокультуре

доминируют штаммы грамотрицательных микроорганизмов, которые преимущественно и являются обитателями толстого кишечника. Для онкологических заболеваний характерна высокая частота больных пожилого возраста с большим количеством сопутствующих болезней, а также агрессивность оперативных вмешательств с обязательным проведением лимфодиссекции, длительность операций. Все указанные факторы повышают риск развития у них сепсиса. В настоящем исследовании клинические проявления бактериемии были диагностированы у 17% пациентов, у остальных больных бактериемия имела латентное течение. Кроме того, тяжесть инфекционного процесса коррелировала со степенью патогенности микроорганизмов. Так, причиной развития тяжёлого сепсиса были штаммы микроорганизмов (*E. coli*, *K. pneumoniae*), продуценты БЛРС, отличающиеся выраженной антибиотикорезистентностью. Отдельным и важным фактором риска развития сепсиса является нарушение углеводного обмена [9], что получило подтверждение в настоящем исследовании. Риск развития тяжёлого сепсиса у пациентов с гипергликемией без сахарного диабета – 0,73 (ДИ = 95%; 0,6–0,86), что статистически значимо выше, чем у больных сахарным диабетом – 0,13 (ДИ = 95%; 0,10–0,14; p = 0,02).

Выводы

1. Бактериемию диагностируют у 28% пациентов после плановых онкологических, колопроктологических операций.

2. В 17% случаев бактериемия проявляется клиникой тяжёлого сепсиса, однако это группа пациен-

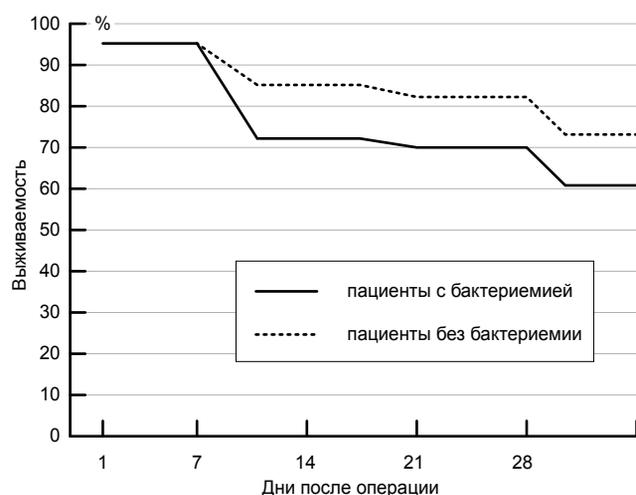


Рис. 6. Кривая выживаемости Каплана – Мейера у больных после колопроктологических операций

тов гетерогенна по тяжести состояния и выраженности органных нарушений.

3. Клинические варианты течения бактериемии коррелируют со степенью патогенности микроорганизма, полом больного, а также развитием гипергликемии у пациентов без сахарного диабета.

4. Бактериемия статистически значимо повышает риск летального исхода и снижает показатель 28-дневной выживаемости у больных после колопроктологических операций.

Ограничение исследования. Несмотря на включение в исследование 1 274 пациентов, из них 357 с бактериемией, выборка больных с клинически значимой бактериемией оказалась небольшой (61 пациент), что, по-видимому, требует проведения исследования на большей субпопуляции пациентов после колопроктологических операций.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Южно-Уральский государственный медицинский университет
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.*

Плоткин Леонард Львович
*профессор кафедры факультетской хирургии,
доктор медицинских наук.
E-mail: plotkin@yandex.ru*

Злаказов Михаил Павлович
*аспирант кафедры факультетской хирургии.
E-mail: misha202008@gmail.com*

Краснопеев Александр Валерьевич
*аспирант кафедры факультетской хирургии.
E-mail: lead_guitar@mail.ru*

Литература

1. Ветшева М. С., Свиридова С. П., Ларионова В. Б. Национальное руководство по интенсивной терапии. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – Т. 2. – С. 67–68.
2. Исхаков Х. И., Вахидов Х. М. Модификация методов посевов гемокультур // Лабораторное дело. – 1996. – № 5. – С. 31–32.
3. Нехаев И. В. Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии. – «АБВ-пресс». – 2011. – 208 с.
4. Петухов И. Н. Сопроводительная терапия в онкологии. – 2005. – № 2. – С. 2–8.
5. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 256 с.
6. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.
7. Knaus W. A., Sun V., Nyston P. O. et al. Evaluation of definition for sepsis // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1656–1662.
8. Levy M. M., Fink M. P., Marschal J. C. et al. 2001 SCCM /ESICM /ACCP /ATS/SIS International Sepsis Divisions Conference // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1250–1256.
9. Tayek C. J., Tayek J. A. Diabetes patients and non-diabetic patients intensive care unit and hospital mortality risks associated with sepsis // World J. Diabetes. – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 29–34.
10. Vincent J-L., de Mendonsa A., Cantraine T. et al. Use SOFA scores to assess the incidence of organ dysfunction failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on sepsis problems of the European Society of Intensive Care // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1793–1800.