

Ю.Й. Михайлович

Т.Г. Фецич

Львівський державний
медичний університет
ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

Ключові слова: рак кардіального відділу шлунка, антибіотикопрофілактика, періопераційна схема, ендогенна інтоксикація.

ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК КАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА

Резюме. Обгрунтовано необхідність проведення антибіотикопрофілактики у хворих на рак кардіального відділу шлунка (РКШ). Визначено ефективність періопераційної та післяопераційної антибіотикопрофілактики цефотаксимом у цих хворих. Встановлено високу ефективність періопераційної профілактичної антибактеріальної терапії. Визначення показників балансу проті антиоксидантних систем: малонового діальдегіду, супероксиддисмутази та коефіцієнта інтоксикації «К» виявило, що застосування періопераційної схеми антибіотикопрофілактики сприяє зменшенню періоду токсичного впливу антибіотика на організм пацієнта і більш швидкому зниженню рівня ендогенної інтоксикації у хворих на РКШ у ранній післяопераційний період.

ВСТУП

Рак кардіального відділу шлунка (РКШ) стосовно діагностики, лікування і прогнозу — одна з найскладніших проблем онкопатології шлунка та онкологічних захворювань в цілому. Складність цієї патології підтверджується незначною клінічною симптоматикою РКШ та пізньою або неадекватною діагностикою. Це пояснюється тим, що під час госпіталізації хворих діагностують запізнений РКШ, в більшості випадків II–III стадії. Слід зазначити, що у 45–76% хворих на РКШ II–III стадії виявляють порушення загального стану, а у 83–95% — наявні ознаки кахексії як результат безпосередньої дії пухлини на організм. Хронічна ендогенна інтоксикація, яка характерна для хворих на РКШ, спричинює імунобіохімічні зміни в організмі, які супроводжуються порушенням синтезу білка, біоенергетичних та катаболічних процесів [6, 8]. Клінічний перебіг РКШ ускладнюється ще й порушенням функціонального стану різних систем гемостазу. Результатами експериментальних та клінічних досліджень доведено, що розвиток неоплазми підвищує активність згортальної і одночасно зумовлює депресію протизгортальної систем крові. Підвищення або зниження фібринолітичної активності є важливим фактором, який вказує на характер пухлинного процесу та його скерованість. Дисбаланс системи гемостазу при РКШ, як і при раку легень, супроводжується розвитком внутрішньосудинного згортання крові. Слід зауважити, що локалізоване внутрішньосудинне згортання крові також характерне для судин злоякісної пухлини шлунка. Оклюзія її мікроциркуляторного русла спричинює дистрофічні та некротичні зміни у самій пухлині, що може супроводжуватися виникненням тромбозів у

віддалених судинах кровотоку, а також внутрішньовогнищевих та перифокальних запальних процесів у шлунку, значно ускладнюючи лікування хворих на РКШ [4].

Інфекційні та гнійно-септичні ускладнення у хірургії раку кардіоезофагеальної зони є надзвичайно важливим питанням, оскільки у хворих з пухлиною даної локалізації після операції вони виникають досить часто, іноді з тяжким перебігом. Інфекційні післяопераційні ускладнення діагностують у 18,6–42,5% оперованих з приводу РКШ [1, 6, 7, 13]. Лікування таких хворих, інколи, надто складне і потребує значних економічних затрат. Одним з багатьох чинників, які можуть спричинювати гнійно-запальні процеси як у до-, так і в післяопераційний період, є сама злоякісна пухлина кардіального відділу шлунка, яка призводить до мікробіологічних змін у мікробних популяціях нормальної мікрофлори шлунка, а також до появи нових, не характерних для флори шлунка, мікроорганізмів, як аеробних (*E. coli*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*), так і анаеробних (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*) [12]. За даними авторів, більшість інфекцій (90%) у торакоабдомінальній хірургії спричинені як екзогенними збудниками (особливо госпітальними штамми аеробних грамнегативних бактерій), так і ендогенними, 40–80% з них є анаеробними мікроорганізмами [3, 12].

Вищевикладені аргументи підтверджують необхідність проведення профілактичної антибактеріальної терапії у хворих з даною онкопатологією. Характерною особливістю сучасної антибіотикопрофілактики є емпіричне використання препаратів і, як правило, широкого спектра дії. Такий підхід є недостатньо вивіреном, оскільки неадекватне при-

значення протибактеріальних препаратів, особливо останніх поколінь, призводить до виникнення високорезистентних штамів мікроорганізмів, розвитку важких інфекцій (у 46–77,5% спостережень) та явищ дисбактеріозу [3, 10, 11].

На сьогодні немає єдиної думки щодо раціонального призначення антибіотиків, вибору схем та режимів їх введення у хворих на РКШ. Метою даної роботи стала оцінка ефективності застосування періопераційної та післяопераційної схем антибіотикопрофілактики, а також вирішення питання впливу антибіотиків на прояви ендогенної інтоксикації залежно від режиму їх введення у хворих на РКШ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучені 62 хворих з морфологічно верифікованим діагнозом РКШ. У 17 хворих діагностовано РКШ II стадії, у 45 — III стадії. Ураження кардіального відділу шлунка виявлено у 12 хворих, кардії та стравоходу — у 34, кардії та шлунка — у 16.

Для визначення більш ефективної схеми антибіотикопрофілактики із 62 хворих на РКШ 33 отримували цефотаксим (цефалоспорин III покоління) по 2 г/добу у сумарній дозі 8 г у періопераційний період (1-ша, основна, група), а 29 — по 2 г/добу у сумарній дозі 12 г у післяопераційний період (2-га, контрольна, група). Ефективність схем антибіотикопрофілактики оцінювали за частотою гнійних ускладнень, показниками післяопераційної летальності та тривалістю перебування хворого у стаціонарі.

Для порівняння ефективності періопераційної та післяопераційної схем антибіотикопрофілактики досліджували токсичну дію антибіотиків на організм радикально оперованих хворих на РКШ залежно від режимів їх введення. Для цього визначали показники малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові, який характеризує перекисне окислення ліпідів [2], супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах, що характеризує антиоксидантну активність [9], та коефіцієнт «К», який розраховували за формулою: $K = \text{СОД}/\text{МДА}$. При значенні $K > 2,3$ діагностували відсутність, а при $K < 2,3$ — наявність ендогенної інтоксикації [5]. Обстежено 49 радикально оперованих хворих на РКШ обох груп, 30 з них (1-ша група) одержували цефотаксим у періопераційний період, 19 (2-га група) — у післяопераційний період. Ускладнені випадки не враховували.

Контролем щодо результатів біохімічних досліджень була сироватка крові 25 здорових донорів, рівень МДА становив 98 ± 2 мкмоль/мл, рівень СОД — 226 ± 14 ум. од./мл, коефіцієнт «К» (СОД/МДА) — 2,3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі обох груп були радикально прооперовані. У пацієнтів 1-ї групи виконані такі оперативні втручання: проксимальна резекція шлунка — у 7, гастректомія — у 8, гастректомія з резекцією нижньої третини стравоходу — у 15, комбінована гастректомія — у 3. У 2-й (контрольній) групі проведено: проксимальну резекцію шлунка — у 5, гастректомію — у 8, гастректомію з резекцією нижньої третини стравоходу — у 12, комбіновану гастректомію — у 4.

При ретроспективній оцінці аналіз хірургічного лікування хворих на РКШ встановлено, що частота гнійних ускладнень та післяопераційна летальність у хворих 1-ї групи (9,1 і 3,1% відповідно) достовірно нижча ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), ніж у хворих контрольної (34,5 і 17,3% відповідно). Медіана тривалості перебування у стаціонарі була значно менша у хворих 1-ї групи ($16,4 \pm 4,1$ дня), ніж у хворих контрольної ($24,9 \pm 7,5$ дня), однак достовірної статистичної відмінності ($p_3 > 0,05$) між групами не виявлено. Ефективність антибіотикопрофілактики за періопераційною схемою (1-ша група) становила 90,9%, за післяопераційною схемою (2-га група) — 65,5%.

При оцінці динаміки середнього рівня МДА та СОД під час проведення антибіотикопрофілактики за обома схемами встановлено достовірну статистичну відмінність рівня МДА у хворих основної та контрольної груп протягом 1–21-ї доби післяопераційного періоду та недостовірну статистичну відмінність рівня СОД (таблиця). Ці дані певним чином підтверджують показники клінічних досліджень ефективності застосування періопераційної схеми антибіотикопрофілактики.

Підсумовуючи вищевикладене, слід зазначити, що хворим на РКШ необхідно призначати комплексну періопераційну терапію, базовим методом якої має бути ініціальна етіотропна антибіотикопрофілактика з застосуванням препаратів цефалоспоринового ряду III покоління, а саме цефотаксиму. Даний антибіотик характеризується широким спектром протимікробної дії відносно більшості аеробів та анаеробів, високим порівняльним ступенем активності і

Таблиця

Вплив режимів антибактеріальної терапії на прояви ендогенної інтоксикації у радикально оперованих хворих на РКШ ($M \pm m$)

Показник	Група хворих	Доба після операції				Донори (n = 25)
		1-ша	7-ма	14-та	21-ша	
МДА (мкмоль/мл)	O (n = 30)	$189,4 \pm 0,9$	$164,6 \pm 0,7$	$139,7 \pm 0,5$	$109,8 \pm 0,3$	$97,9 \pm 2,1$
	K (n = 19)	$184,7 \pm 1,2$	$171,2 \pm 0,8$	$146,2 \pm 0,6$	$113,3 \pm 0,4$	
		$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,01$	
СОД (ум. од./мл)	O (n = 30)	$175,1 \pm 1,2$	$173,8 \pm 1,2$	$190,2 \pm 1,1$	$188,4 \pm 0,9$	$226,1 \pm 13,9$
	K (n = 19)	$176,8 \pm 1,6$	$173,4 \pm 1,5$	$189,5 \pm 1,2$	$186,7 \pm 1,3$	
		$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	
«К» (СОД/МДА)	O (n = 30)	0,924 (1,0)	1,055 (1,1)	1,361 (1,4)	1,716 (1,7)	2,3
	K (n = 19)	0,957 (1,0)	1,012 (1,0)	1,296 (1,3)	1,647 (1,7)	

O — основна група; K — контрольна група; p_1 — статистична відмінність рівня МДА в контрольній та основній групах; p_2 — статистична відмінність рівня СОД в контрольній та основній групах.

швидкості бактерицидної дії, тропністю до тканин шлунка та стравоходу, стабільністю до дії β -лактамаз, мінімальною токсичністю, низькою частотою побічних ефектів. Слід відзначити невисоку вартість препарату [11]. За результатами нашого дослідження, ефективність періопераційної схеми антибіотикопрофілактики становить 90,9%, післяопераційної — 65,5%. За даними наукової літератури ці показники складають відповідно 86–92% [10, 11] та 62–76% [3]. Про перевагу періопераційної антибіотикопрофілактики свідчить і те, що застосування наведеної схеми сприяє значному зменшенню періоду токсичного впливу антибіотика на організм пацієнта і більш швидкому зниженню рівня ендогенної інтоксикації у хворих на РКШ у ранній післяопераційний період (починаючи з 7-ї доби). Це має надзвичайно важливе значення у профілактиці гнійно-запальних післяопераційних ускладнень у хворих з пухлинним ураженням кардіоезофагеальної зони.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков ОН, Столяров ВИ, Канаев СВ, Шуленов АВ. Клиническая оценка эффективности хирургического и комбинированного лечения рака проксимального отдела желудка. В: Материалы 1-го съезда онкологов стран СНГ. Москва 1996. 305 с.
2. Гаврилов ВБ, Гаврилова АР, Мажуль ЛМ. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. В: Вестн химии 1987; (1): 118–22.
3. Дмитриева НВ. Применение клиндомицина при профилактике и лечении инфекционных осложнений в онкологической клинике. Антибиотики и химиотерапия 1994; 39: 52–6.
4. Зербино ДД, Лукасевич ЛЛ. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Под ред ЮВ Махотина. Москва: Медицина 1989. 256 с.
5. Патент №19649А, Україна. А61В10/00. Метод діагностики ендогенної інтоксикації. Фецич ТГ, Михайлович ЮЙ, Тимочко МФ (Україна). — 6 с.; Опубл. 25.12.97. Бюл. № 6.
6. Симонов НН, Ананьев НВ. Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение раннего рака желудка. Вестн хирургии им ИИ Грекова 1997; (1): 28–31.
7. Симонов НН, Гуляев АВ, Макеева ТК и др. Современные принципы и методы радикального лечения местнораспространенного рака пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. Вестн онкологии 1998; 44: 155–8.
8. Фецич ТГ. Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. Львів: Вертикаль 1998. 261 с.
9. Чевари М, Чаба И, Сенеи И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб дело 1985; (11): 6–10.
10. Hallfeldt K, Dornsneider G, Richter C. Perioperative management in thoracic surgery. Langenbecks Archiv fur Chirurgie 1995; 380: 37–42.
11. Marcucci L, Velucci A, Miani P. Antibiotic prophylaxis in ear, nose and throat surgery: a comparasion of a single preoperative dose with three perioperative dose of ceftazidime. J. Hosp Infect 1990; 15 (Suppl 7): 81–6.
12. Schardey HM, Kramling HJ, Cramer C. Risikofaktoren und pathogene Mikroor ga-nismen bei Patienten mit insuffizienter Osophago-Jejunostomie nach Gastrektomie. Zentralblatt fur Chirurgie 1998; 123: 46–52.
13. Yonemura Y. Contemporary approaches toward cure of gastric cancer. Kanozawa, 1996. 197 p.

PERIOPERATIVE PREVENTIVE USE OF ANTIBIOTICS IN TREATMENT OF PROXIMAL GASTRIC CANCER: SUBSTANTIATION AND THERAPY OUTCOME

Yu. Y. Michailovich, T. H. Fetsych

Summary. *The necessity of the preventive use of antibiotics in the treatment of proximal gastric cancer has been substantiated. Perioperative Cefotaxim was shown to be the effective means of preventive antibacterial therapy. Analysis of pro- and antioxydant balance (MDA, SOD, intoxication coefficient K) suggests decreasing toxicity of antibiotics upon perioperative regimens of such a treatment resulting in less intoxication in early postoperative period.*

Key Words: cardiac gastric cancer, antibioticoprophylaxis, perioperative regimen, endogenous intoxication.