

На правах рукописи

БОНЕЦКИЙ БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ОПЕРАЦИЙ НА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ:
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.17 – хирургия

14.01.23 – урология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

КРАЙНЮКОВ
Павел Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент

ХАНАЛИЕВ
Бениамин Висампашаевич

Официальные оппоненты:

ВОЙНОВСКИЙ Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры госпитальной хирургии;

КОСТЮК Игорь Петрович, доктор медицинских наук, доцент, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доцент кафедры военно-морской хирургии.

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, 3 ЦВКГ им. А.А.Вишневского, д.1)

Защита диссертации состоится «25» сентября 2020 года в 12.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 999.052.02 на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 999.052.02
доктор медицинских наук, профессор

Сергей Анатольевич
Матвеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы данного исследования обусловлена важностью проблем инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств на предстательной железе в послеоперационном периоде (Нестеров С.Н., 2018). Лечение осложнений часто связано с определенными трудностями, такими как резистентность штаммов возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам, снижение иммунного ответа у пациентов в послеоперационном периоде (Гусаров В.Г., 2020). Наличие госпитальной инфекции, нерациональное ведение больных в послеоперационном периоде также влияет на развитие гнойно-септических осложнений (Войновский А.Е., 2020). Кроме этих факторов, инфекционно-воспалительные осложнения хирургических вмешательств на органах мочевыделительной системы имеют свои особенности, связанные с наличием факультативной микрофлоры в моче и частой необходимостью в длительном дренировании мочевых путей (Лоран О.Б., 2018).

Хирургические вмешательства на предстательной железе занимают от 30 до 50% от всех урологических операций. В абсолютных числах их количество возрастает с каждым годом (Пушкарь Д.Ю., 2019). Такие вмешательства на предстательной железе, как трансуретральная резекция предстательной железы, простатэктомия, сопровождаются достаточно высокой частотой возникновения послеоперационных инфекций, достигающей, в некоторых случаях, 50% (Лопаткин Н.А., 2013).

Инфекционные осложнения являются наиболее часто встречающимися ранними послеоперационными осложнениями после простатэктомии (Ханалиев Б.В., 2018). Лечение пациентов с опухолями малого таза должно проводиться с учетом возможных осложнений в послеоперационном периоде (Костюк И.П., 2018). Такой высокий уровень инфекционно-воспалительных осложнений влияет на эффективность проводимых вмешательств на предстательной железе

(Крайнюков П.Е., 2019), количество применяемых антимикробных препаратов, повышение резистентности к ним со стороны микрофлоры, длительность госпитализации пациентов (Аляев Ю.Г., 2019).

Развитие инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств на предстательной железе в раннем послеоперационном периоде определяется множеством факторов, таких как наличие хронической инфекции мочеполовой системы, необходимость в продолжительной катетеризации, наличие отягчающих сопутствующих заболеваний, неэффективные схемы периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии (Перепанова Т.С., 2019). Выбор наиболее рациональных методик профилактики осложнений позволяет предупредить их развитие и улучшить результаты лечения хирургических больных (Есипов А.В., 2018).

Таким образом, актуальность исследования проблем антимикробной профилактики и терапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств на предстательной железе весьма высока.

Цель исследования

Целью исследования являлось улучшение результатов профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств на предстательной железе за счет использования принципов рационального применения антимикробных препаратов.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после робот-ассистированной простатэктомии.
2. Провести анализ частоты и структуры инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после трансуретральной резекции предстательной железы.

3. Оценить влияние факторов риска на частоту и структуру инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на предстательной железе и выявить наиболее значимые из них.
4. Оценить результаты применения принципов рациональной антимикробной профилактики и терапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательствах на предстательной железе.

Научная новизна

Впервые в клинической практике проведен сравнительный анализ частоты и структуры инфекционно-воспалительных осложнений на фоне результатов микробиологического исследования тканей простаты у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на предстательной железе.

Представлен опыт применения принципов рациональной антимикробной профилактики и терапии у пациентов урологического профиля.

Обоснована необходимость использования продленной периоперационной антимикробной профилактики при проведении трансуретральной резекции предстательной железы.

Убедительно показано отсутствие необходимости проведения продленной антибиотикопрофилактики инфекционно-воспалительных осложнений радикальной простатэктомии.

Практическая значимость

Впервые в клинической урологической практике на большом количестве клинического материала показано использование принципов рациональной антимикробной профилактики при хирургических вмешательствах на предстательной железе, что позволило снизить уровень побочных эффектов антимикробных препаратов, что стало возможным благодаря сокращению

длительности применения антибиотиков и возможности выбора селективных групп антимикробных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре инфекционно-воспалительных осложнений эндоскопических вмешательств на предстательной железе преобладают осложнения, связанные с катетер-ассоциированной и восходящей инфекцией, а также особенностями области хирургического вмешательства. Это требует проведения продленной периоперационной антимикробной профилактики у данной категории больных.
2. Наличие в анамнезе хронического простатита влияет на частоту и структуру инфекционно-воспалительных осложнений наряду с другими факторами, такими как: наличие цистостомы, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, предшествующая антибиотикотерапия в течение 6 месяцев, предшествующие операции на органах мочевыделительной системы, сахарный диабет.
3. Соблюдение принципов рациональной антимикробной терапии улучшает результаты лечения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств на предстательной железе.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы исследования включены в учебную программу кафедры хирургических инфекций, кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, кафедры урологии и нефрологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику хирургических и урологического отделений ФГКУ "Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка" Министерства Обороны Российской Федерации, хирургических и урологического отделений ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 научных печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых изданиях.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на IV Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ – Санкт-Петербург, 2018 г., Евразийском Конгрессе урологов с международным участием – Уфа, 2019 г., Конкурсе молодых ученых Пироговского Центра в 2019 году.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 7 рисунками. Библиографический указатель включает 222 источников, из них 161 отечественных и 61 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений и методы обследования

Для достижения цели и выполнения задач в собственное клиническое одноцентровое ретроспективное исследование было включено 287 пациентов, которым проводилось хирургическое лечение заболевания предстательной железы в НМХЦ им. Н.И. Пирогова в период с 2015 по 2020 годы. Возраст пациентов колебался в интервале от 51 до 78 лет. В первой группе пациентам было проведено хирургическое лечение рака предстательной железы T₁₋₂N₀M₀ в объеме радикальной простатэктомии с 2015 по 2017 годы, вторую группу составили пациенты, которым была выполнена радикальная простатэктомия с 2018 по 2020 годы, третью группу составили пациенты, прошедшие хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы в объеме трансуретральной резекции с 2015 по 2020 годы.

Исследуемые нами хирургические вмешательства на предстательной железе относились к «условно чистым», если на этапе предоперационного обследования не было выявлено бактериурии, или к «загрязненным», в случае наличия бактерий в моче. Таким образом, пациентам всех трех групп была показана периоперационная профилактика.

У первой группы применялась схема продленной антимикробной профилактики ИВО, антибиотикотерапию продолжали вплоть до удаления уретрального катетера и восстановления самостоятельного мочеиспускания. У пациентов второй группы применялась схема рациональной антимикробной профилактики ИВО, продолжительность антибиотикопрофилактики составляла 72 часа. У третьей группы применялась схема продленной антимикробной профилактики ИВО, антибиотикотерапию продолжали вплоть до удаления уретрального катетера и восстановления самостоятельного мочеиспускания. Такая тактика продленной антимикробной профилактики связано с

несколькими факторами, такими как длительное дренирование уретральным катетером нижних мочевых путей, наличие большой раневой поверхности в области операции, выделение в просвет простатического отдела уретра содержимого вскрытых ацинусов и протоков предстательной железы.

Методы статистической обработки данных

С целью выявления значимых анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков, оказывающих возможное влияние на исследуемые группы, была разработана и в процессе исследования оптимизирована карта обследования больных, представляющая собой формализованную историю болезни, которая отражала все этапы развития заболевания, методы консервативного и оперативного лечения, данные результатов обследования и другие существенные параметры.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Использовались только лицензионные версии программного обеспечения.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и

стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера. В том случае, если расчетное значение критерия Фишера F было меньше критического, делался вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака. В противном случае признавалось существенное влияние независимого фактора

на разброс средних значений при определенном уровне статистической значимости.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 . Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Интерпретация полученных значений статистических критериев о силе связи между факторами риска и исходу производилась согласно рекомендациям Rea & Parker.

Результаты исследования

Во второй группе в 45 наблюдениях выполнялось микробиологическое исследование тканей предстательной железы, удаленной в ходе робот-ассистированной простатэктомии. После извлечения макропрепарата предстательной железы при проведении радикальной простатэктомии, не нарушая условия стерильности, производилась игольчатая биопсия. Забор ткани (10 столбиков) осуществлялся зонально, соотносясь с наиболее распространенной схемой картирования ПЖ по McNeal.

Всего лишь в 4 (8,89%) образцах ткани предстательной железы был обнаружен рост патогенной микрофлоры, представленной в Таблице 1

Таблица 1 – Встречаемость микроорганизмов-возбудителей хронического простатита

Микроорганизм	Количество образцов
E.coli	2 (4,44%)
Pseudomonas aeruginosa	1 (2,22%)
Staphylococcus sp.	1 (2,22%)

Таким образом, представление о том, что в тканях ПЖ при проведении рациональной периоперационной антибиотикотерапии персистирует достаточное количество жизнеспособной патогенной или условно-патогенной микрофлоры, которое при вмешательствах на ПЖ может вызвать инфекционно-воспалительные осложнения, не подтверждается полученными нами данными.

На основании полученных данных микробиологического исследования можно заключить, что протокол эмпирической антимикробной терапии, основанный на анализе данных о локальной антибиотикорезистентности микроорганизмов, созданный в результате реализации СКАТ имеет высокую эффективность в сфере периоперационной антимикробной профилактики.

Отсутствие роста микроорганизмов при микробиологическом исследовании тканей предстательной железы, полученных, непосредственно после ее удаления в 91,1% случаев подтверждает высокую эффективность применения принципов рациональной антимикробной профилактики.

Нами было проанализирована структура и частота инфекционно-воспалительных осложнений в трех исследуемых группах, данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика инфекционно-воспалительных осложнений

Осложнение	Группа I, n=97		Группа II, n=98		Группа III, n=92	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Уретрит	9	9,28%	8	7,14%	8	8,70%
Простатит	0	0,00%	0	0,00%	6	6,52%
Эпидидимит	3	3,09%	2	2,04%	2	2,17%
Анастомозит	3	3,09%	2	2,04%	0	0,00%
Пиелонефрит	1	1,03%	2	2,04%	0	0,00%
Уросепсис	1	1,03%	0	0,00%	0	0,00%
Всего	17	17,53%	14	14,29%	16	17,39%

Таким образом, наибольшую часть ИВО во всех исследуемых группах составил уретрит, который, очевидно, связан с длительным дренированием нижних мочевых путей. В третьей группе на втором месте по частоте возникновения – ИОХВ, воспалительное поражение раневой поверхности.

В первой и второй группе, в большинстве случаев уретрит являлся катетер-ассоциированным. Это обстоятельство показывает важность сокращения сроков дренирования нижних мочевых путей с помощью уретрального катетера. В третьей группе отмечено равное соотношение случаев уретрита, возникшего во время уретрального дренирования и уретрита,

возникшего после удаления уретрального катетера. Это соотношение, на наш взгляд, свидетельствует об эндогенной природе инфекции, которая может сохраняться в простатическом отделе уретры и раневой послеоперационной поверхности.

Выделив наиболее перспективные на наш взгляд возможные факторы риска, такие как наличие эпизодов простатита в анамнезе, наличие цистостомы, продолжительность катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, предшествующая антибиотикотерапия в течение 6 месяцев, предшествующие операции на органах мочевыделительной системы, мы провели статистический анализ, оценивая силу связи фактора риска и развития ИВО в исследуемых группах. Среди факторов развития ИВО хирургических вмешательств на предстательной железе наиболее значимыми являются: наличие цистостомы (относительно сильная связь, $p < 0,05$), продолжительность катетеризации мочевого пузыря (сильная связь, $p < 0,05$), предшествующая антибиотикотерапия в течение 6 месяцев (относительно сильная связь, $p < 0,05$), сахарный диабет (сильная связь, $p < 0,05$).

Так как лечение осложнений требовало расширения стандартных сроков госпитализации, то мы использовали показатель длительности пребывания пациента в стационаре как расчетный показатель эффективности проводимого лечения. Исходя из сравнения средней длительности госпитализации можно сделать вывод, что следование принципам рациональной антимикробной терапии приводит к сокращению продолжительности госпитализации на 0,82 койко-дня у пациентов с ИВО хирургических вмешательств на предстательной железе.

ВЫВОДЫ

1. Сокращение применения антибиотиков согласно принципам рациональной антимикробной профилактики не меняет частоту и структуру инфекционно-воспалительных осложнений робот-ассистированной простатэктомии.
2. Среди неблагоприятных факторов развития ИВО наиболее значимыми являются: наличие цистостомы, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, предшествующая антибиотикотерапия в течение 6 месяцев, предшествующие операции на органах мочевыделительной системы, сахарный диабет.
3. Особенности эндоскопических вмешательств на предстательной железе, течения послеоперационного периода, а также наличие большой раневой поверхности в области хирургического вмешательства определяют структуру ИВО: наиболее часто это катетер-ассоциированная и восходящая инфекция.
4. Следование принципам рациональной антимикробной терапии приводит к сокращению продолжительности госпитализации на 0,82 суток у пациентов с ИВО хирургических вмешательств на предстательной железе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности и безопасности периоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений операций на предстательной железе рационально использование единых алгоритмов, учитывающих локальные особенности отдельного хирургического стационара. Таким алгоритмом рекомендуется использование Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ)

2. Длительность периоперационной антимикробной профилактики при лапароскопических операциях на предстательной железе не должна превышать 72 часов.
3. Периоперационную антимикробную профилактику при эндоскопических операциях на предстательной железе рекомендовано продлевать в связи с наличием очагов эндогенной инфекции в области хирургического вмешательства и длительной уретральной катетеризации мочевого пузыря более 72 часов.
4. В раннем послеоперационном периоде пациентам после эндоскопических вмешательств на предстательной железе рекомендовано проведение микробиологического исследования мочи с определением антибиотикочувствительности в целях предварительного подбора схем антимикробной терапии возможных инфекционно-воспалительных осложнений.
5. При возникновении инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств необходимо по максимуму сокращать длительность катетеризации в послеоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

А. Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Бонецкий Б.А. Инфекционно-воспалительные осложнения трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом / Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А. // Вестник Дагестанской Государственной Медицинской Академии. 2017. №4 (25) – С. 51-54.
2. Бонецкий Б.А. Лечение инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции предстательной железы / Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. №2 – С. 169-170.
3. Бонецкий Б.А. Инфекционно- воспалительные поражения у пациентов с сопутствующим хроническим простатитом после хирургических вмешательств на предстательной железе в раннем послеоперационном периоде / Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. №1 – С. 85-87.

Б. Публикации в прочих изданиях:

4. Бонецкий Б.А. Отдаленные результаты хирургического лечения после робот-ассистированной простатэктомии / Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А. // Материалы 4-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации // Урологические ведомости. 2018. №Спецвыпуск – С. 83-84.
5. Бонецкий Б.А. Обоснование необходимости антибиотикотерапии у пациентов с сопутствующим хроническим простатитом после хирургических вмешательств на предстательной железе / Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонецкий Б.А., // Сборник материалов Евразийского Конгресса урологов, г. Уфа, 24-25 мая 2019 г. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019. №5 – С. 313-314.