

OPERACINIŲ ŽAIZDŲ INFEKCIJŲ EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZĖS HIPOTEZĖS IR GALIMOS PREVENCIJOS PRIEMONĖS ŠIUOLAIKINĖJE CHIRURGIJOJE

Dovilas Dicevičius, Kornelija Rauduvytė, Augustinas Baušys

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Transliacinių sveikatos tyrimų instituto
Eksperimentinės chirurgijos ir onkologijos laboratorija

SANTRAUKA

Operacinių žaizdų infekcijos (OŽI) yra vienos iš dažniausių chirurginių komplikacijų, turinčių neigiamą poveikį pacientų sveikatai, didinančių gydymo kaštus ir ilginančių hospitalizacijos trukmę. Nors šiuo metu taikomos OŽI prevencijos priemonės yra veiksmingos ir vis tobulėja, visiškai išvengti šių infekcijų vis dar nepavyksta. Todėl natūraliai kyla klausimas, kodėl taip yra?

Straipsnio tikslas yra apžvelgti operacinių infekcijų patogenezės teorijas ir rizikos veiksnius.

Metodika. Atliekant literatūros apžvalgą publikacijų paieška vykdyta duomenų bazėje *PubMed*. Vertinti originalūs mokslo tiriamieji darbai, literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Analizei atrinkti 63 straipsniai.

Rezultatai. Straipsnyje išskiriamos keturios pagrindinės teorijos, paaiškinančios galimą OŽI patogenę. Pirmą teoriją pabrėžia tiesioginio operacinio lauko užteršimo svarbą OŽI vystymuisi, tačiau pasižymi reikšmingu mokslinių įrodymų trūkumu. Antroji akcentuoja endogeninės floros (odos, nosies, žarnyno mikrobiotos) svarbą OŽI, pabrėžiant, kad mikroorganizmai gali translokuoti iš įprastų kolonizacijos nišų į kitas anatomines sritis ir tapti patogeniniai. Trečia – „pažadinto“ mikrobiomo – teorija teigia, kad fiziologinis stresas, vaistų vartojimas ar pasikeitusios aplinkos sąlygos gali skatinti bakterijų virulentiško fenotipo ekspresiją. Ketvirta – Trojos arklio hipotezė – teigia, kad mikroorganizmai gali migruoti šeimininko organizme ir sukelti OŽI po operacijos, net jei pradinis infekcijos šaltinis nėra tiesiogiai susijęs su chirurgine intervencija.

Ateities tyrimai galėtų būti orientuoti į priešoperacinių rizikos veiksnių, mažinančių OŽI riziką, analizę ir mikrobiotos kontrolės svarbą. OŽI išlieka viena pagrindinių chirurgijos problemų, todėl būtina toliau tirti ir analizuoti galimus OŽI patogenezės mechanizmus, siekiant tobulinti prevencijos ir gydymo strategijas.

Reikšminiai žodžiai: operacinių žaizdų infekcijos, „pažadinto“ mikrobiomo teorija, Trojos arklio teorija.

ĮVADAS

Jungtinių Amerikos Valstijų Užkrečiamųjų ligų kontrolės ir prevencijos centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) apibrėžia operacinių žaizdų infekcijas (OŽI) kaip infekcijas, išsivystančias kūno vietoje, kurioje per pastarąsias 30 dienų buvo atlikta chirurginė intervencija (arba per 90 dienų, jei buvo implantuotas medicinos prietaisas) [1]. OŽI skirstomos į tris pagrindinius tipus: I) paviršinė OŽI; II) gilioji OŽI; III) organo arba kūno ertmių OŽI [2]. OŽI gali pasireikšti įvairiais simptomais, tokiais kaip paraudimas aplink žaizdą, užsitęsęs žaizdos gijimas, skausmas žaizdos srityje, patinimas ir karščiavimas. Infek-

cijos sukelti klinikiniai padariniai priklauso nuo atliktos operacijos pobūdžio, infekcijos sunkumo laipsnio ir individualių paciento savybių [3].

OŽI sukelia didelę našta tiek tokias komplikacijas patiriantiems pacientams, tiek visai sveikatos sistemai bei visuomenei. Šios infekcijos padidina mirštamumo riziką

Adresas susirašinėti: Dovilas Dicevičius
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Transliacinių sveikatos tyrimų institutas
Žaliųjų ežerų g. 2, 08406 Vilnius
El. paštas dovilas.dicevicius@mf.stud.vu.lt

(2–11 kartų), lemia išaugusį papildomų tyrimų, pakartotinių chirurginių intervencijų bei gydymo reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje poreikį. Taip pat OŽI neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę ir ženkliai padidina gydymo kaštus [4]. Išsivysčiusiose Vakarų šalyse vieno OŽI atvejo gydymo išlaidos dažnai viršija 11 000 eurų [5]. Kasmet pasaulyje atliekama daugiau nei 300 milijonų chirurginių procedūrų, po kurių apie 11 proc. pacientų patiria OŽI [6]. Kadangi chirurginių procedūrų skaičius ateityje tik didės, OŽI taps dar didesniu iššūkiu šiuolaikinei medicinai [7]. Tai pabrėžia būtinybę ieškoti inovatyvių jų prevencijos ir valdymo sprendimų [8].

Dažniausi OŽI sukėlėjai yra *Staphylococcus aureus*, nekoaguliuojantys stafilokokai, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ir *Klebsiella spp.* bakterijos [9]. Tačiau tiek vyraujantys sukėlėjai, tiek pačių OŽI dažnis gali skirtis priklausomai nuo operacijos tipo. Vienas ryškiausių pavyzdžių yra virškinamojo trakto onkologinė chirurgija. Pavyzdžiui, po kolo-rektalinio vėžio operacijos infekcijų dažnis gali siekti net iki 32 proc. [10]. Siekiant išvengti OŽI, itin svarbi prevencija. Visapusiškos daugiakomponentės prevencijos programos dažnai apima paciento odos paruošimą antiseptiniais chlorheksidino gliukonato tirpalais hospitalizacijos metu ir prieš pat operaciją, žinomų rizikos veiksnių korekciją, griežtą profilaktinės antibiotikų terapijos taikymą laikantis standartinės tvarkos – paruošiant žarnyną neomicinu arba eritromicinu, suleidžiant priešoperacinį ertapenimą (esant alergijai – ciprofloksaciną arba metronidazolį) 60 minučių iki operacijos ir skiriant papildomą dozę po 3–4 valandų, jei operacija užtrunka ilgiau, bei intraoperacines priemones, mažinančias infekcijų riziką [11, 12].

Nepaisant šių priemonių efektyvumo mažinant OŽI dažnį, visiškai išvengti šių komplikacijų vis dar nepavyksta. Todėl kyla klausimas: kokios yra neišvengtų OŽI priežastys? Norint suprasti, kodėl net laikantis visapusiškų šiuolaikinių prevencinių priemonių nepavyksta visiškai išvengti OŽI, būtina giliai suprasti OŽI patogenezę. Šio straipsnio tikslas – išsamiai apžvelgti šiuolaikinę mokslinę literatūrą, nagrinėjančią OŽI patogenezę ir galimus jų prevencijos tobulinimo būdus.

METODIKA

Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba duomenų bazėje *PubMed*. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai: *surgical site infections* arba

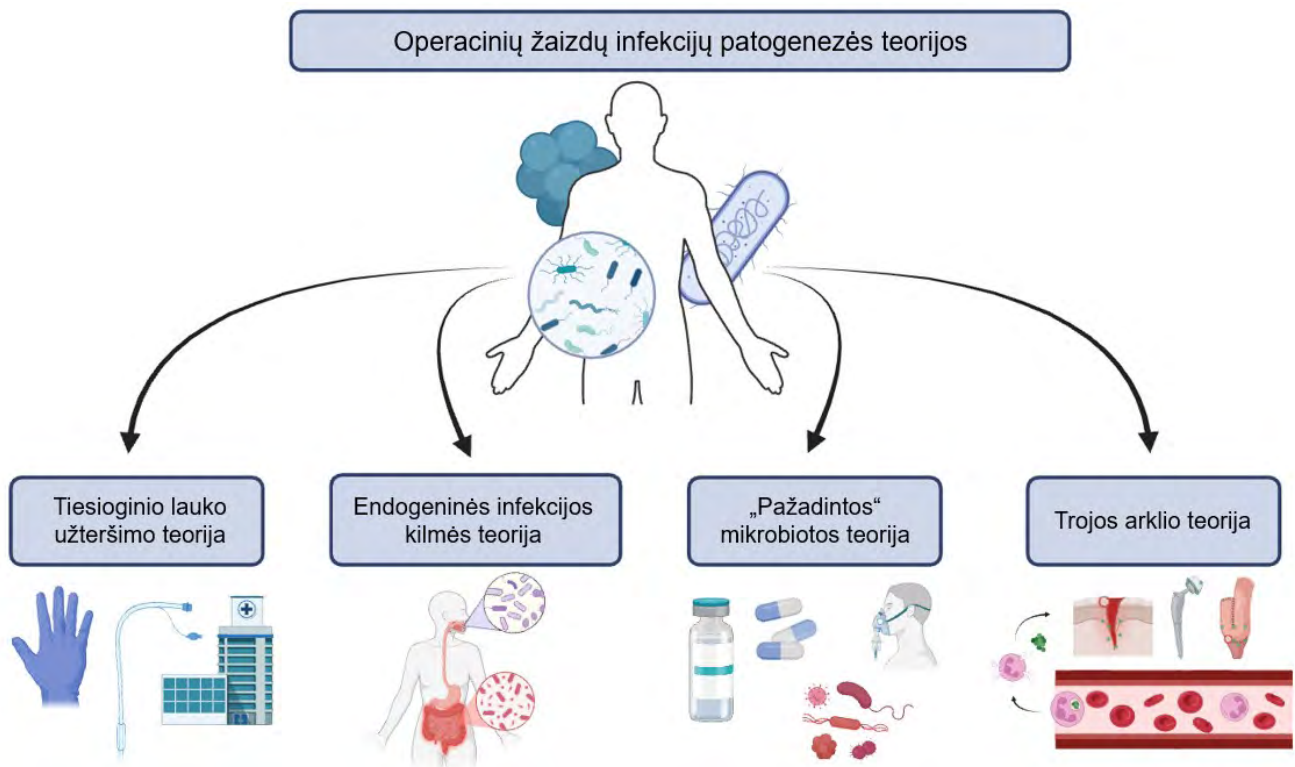
Trojan Horse Hypothesis arba *Awakening microbiome*. Vertinti originalūs mokslo tiriamieji darbai, literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Naudoti šie filtrai: *adaptive clinical trial, clinical study, clinical trial, clinical trial, phase I, clinical trial, phase II, clinical trial, phase III, clinical trial, phase IV, comparative study, controlled clinical trial, evaluation study, guideline, meta-analysis, multicenter study, observational study, practice guideline, pragmatic clinical trial, randomized controlled trial, randomized controlled trial, veterinary, review, systematic review*. Atlikus literatūros šaltinių paiešką peržiūrėti publikacijų pavadinimai. Tais atvejais, kai šaltinio pavadinimas leido numanyti, kad šaltinio tematika atitinka ieškomą temą, peržiūrėta santrauka ir visas tekstas. Jei šaltinis nebuvo atmestas po šio etapo, vertintas visas šaltinio tekstas. Literatūros apžvalgą atliko vienas iš autorių. Atrinkti 63 šaltiniai. Jiems nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

Operacinių infekcijų patogenezės teorijos

Dezinfekcinėmis priemonėmis paruošta operacinė aplinka, antiseptinėmis priemonėmis paruoštas operacinis laukas, sterilizuoti įrankiai ir rankų higiena – infekcijų kontrolės modernioje chirurgijoje pamatas [13]. Tačiau, nepaisant tobulėjančių infekcijų kontrolės ir prevencijos priemonių, visiškai išvengti OŽI nepavyksta. Tai rodo, kad dalies OŽI patogenezės negalima paaiškinti tik tiesioginiu žaizdos užteršimu operacijos metu [14]. Todėl šiame straipsnyje bus apžvelgiamos šiandieninėje mokslinėje literatūroje aprašomos hipotezės bei mechanizmai, aiškinantys OŽI patogenezę: I) tiesioginio operacinio lauko užteršimo teorija; II) endogeninės infekcijos kilmės teorija; III) „pažadintos“ mikrobiotės teorija; IV) Trojos arklio teorija (1 pav.).

Operacinės infekcijos dėl tiesioginio operacinio lauko užteršimo operacijos metu

Istoriškai buvo manoma, kad pooperacines infekcijas daugiausia lemia nepakankamas antiseptikos laikymasis ir tiesioginis operacinio lauko užteršimas operacijos metu. Ši teorija teigia, kad chirurginėje zonoje infekciją sukelia aplinkoje esantys mikroorganizmai, kurie patekę į operacinį lauką pradeda daugintis. Toks požiūris suformavo pagrindą modernios „švarios“ chirurgijos ir antiseptikos erai. XIX a. septintajame dešimtmetyje Josephas Listeris, įkvėptas Louiso Pasteuro darbų, pradėjo taikyti antiseptikos



1 pav. Operacinių žaizdų infekcijų patogenezės hipotezės (pritaikyta pagal [14], sukurta naudojantis *Biorender*)

metodus. Listeris naudojo karbolio rūgštį chirurginiams instrumentams dezinfekuoti, siūlams paruošti, paciento odai ir chirurgo rankoms dezinfekuoti. Šių naujų praktikos metodų įvedimas chirurgijoje leido pasiekti revoliucingų rezultatų – pooperacinių infekcijų dažnis sumažėjo nuo tuo metu įprastų 45 proc. iki 15 proc. [15].

Neįtikėtinas antiseptikos metodų lemtas proveržis ne tik sumažino pooperacinių infekcijų dažnį, bet ir paneigė anksčiau vyravusią spontaninio mikroorganizmų atsiradimo teoriją, kuri teigė, kad mikroorganizmai atsiranda savaime [16]. Anksčiau pooperacinės infekcijos dažnai buvo mirtinos komplikacijos. Pavyzdžiui, infekcijų kontrolės pradininko Ignazo Semmelweiso laikais pogimdyvinio karščiavimo (vadinamosios karštinės) sukeltas mirštamumas siekė net iki 18 proc. [17]. Tik XX a. trečiajame dešimtmetyje, atsiradus pirmiesiems antibiotikams, buvo padaryta reikšminga pažanga gydant infekcijas [16].

Šiuolaikinėje medicinoje vis dar ieškoma efektyvesnių aseptikos priemonių, kurios leistų dar labiau sumažinti infekcijų išsivystymo dažnį. Vienas iš tokių tyrimų pavyzdžių yra ChEETAh klasterinis randomizuotas tyrimas, kurio metu nustatyta, kad pirštinių ir chirurginių instrumentų

pakeitimas prieš užsiuvant operacinį pjūvį sumažina OŽI dažnį nuo 18,9 proc. iki 16 proc. [18]. Tokie tyrimo rezultatai dažniausiai aiškinami tuo, kad operacijos metu ant sterilių įrankių ir pirštinių gali patekti mikroorganizmų, kurie vėliau, žaizdos užsiuvimo metu, užteršia ją ir sukelia infekciją. Vis dėlto tiesioginio operacinio lauko užteršimo teorija pasižymi reikšmingu mokslinių įrodymų trūkumu. Šiandieną egzistuoja įrodymų iš įvairaus tipo klinikinių tyrimų, kad operacijos metu bakterijomis užterštos žaizdos, t. y. tos, kurių pasėlio rezultatai yra teigiami, pooperaciniu laikotarpiu dažniausiai neinfekuojamos [19]. Pavyzdžiui, didžiausiame išilginiame stebimajame tyrime, kuriame vertintas žaizdos pasėlio operacijos pabaigoje ir OŽI ryšys, nustatyta, kad net 80 proc. pacientų, kurių mikrobiologinių pasėlių tyrimo rezultatas buvo teigiamas, neišsivystė OŽI, o tiems, kuriems OŽI išsivystė, jos sukėlėjas nesutapo su diagnostinio pasėlio metu nustatytu žaizdą užteršusiu mikroorganizmu [20]. Panašūs rezultatai gauti ir retrospektyviame tyrime, kuriame tirtas ryšys tarp operacijos metu paimtų žaizdos pasėlių ir OŽI. Šio tyrimo metu nustatyta, kad 20 proc. intraoperacinių žaizdos pasėlių yra teigiami, tačiau OŽI išsivystė tik 6,6 proc. atvejų [21]. Tai

rodo, kad daugiau nei dviem iš trijų atvejų intraoperacinis žaizdos užteršimas nebuvo susijęs su vėliau išsivystančia OŽI. Dar vienas tiesioginio operacinio lauko užteršimo patogenais iš aplinkos, kaip pagrindinio pooperacines infekcijas lemiančio patogenezės mechanizmo, trūkumas – šiandieninės žinios, kad mikroorganizmai, kolonizuojantys žmogų, tačiau nebūtinai esantys operuojamoje anatomicinėje vietoje, taip pat gali dalyvauti pooperacinių infekcijų patogenezėje [14]. Pavyzdžiui, meticilinui atsparaus auksinio stafilokoko (angl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) kolonizacija nosies landoje yra susijusi su reikšmingai didesniu MRSA sukeltų OŽI dažniu, net ir tais atvejais, kai operuojama ne nosis, o kita anatomicinė sritis (8 proc. versus 0,61 proc.) [22].

Apibendrinant galima teigti, kad aseptikos ir antiseptikos laikymasis neabejotinai prisideda prie OŽI prevencijos, tačiau tiesioginio operacinio lauko užteršimo teorija negali paaiškinti visų OŽI atvejų, nes ne visada mikroorganizmai, sukėlę OŽI, yra lokalizuoti operuojamoje kūno srityje.

Endogeninių mikroorganizmų reikšmė OŽI patogenezėje

Žmogaus kūne esančių mikroorganizmų skaičius yra gerokai didesnis nei nuosavų ląstelių skaičius [24]. Kiekvienai kūno anatomicinei sričiai būdinga unikali mikrobiota, kurios mikroorganizmai įprastomis sąlygomis nesukelia infekcijų. Tačiau chirurginių intervencijų metu bakterijos gali būti mechaniškai perkeltos iš įprastos sau nišos (pavyzdžiui, odos, burnos, žarnyno ir kt.) į kitas anatomicines nišas (giliuosius audinius, plaučius, kraujotakos sistemą ir kt.) chirurginių veiksmų metu. Patekusios į naują nišą, kurioje skiriasi aplinkos veiksniai (temperatūra, drėgmė, pH, maisto medžiagų prieinamumas, greta egzistuojanti tai nišai būdinga natūrali mikrobiota ir imuninės sistemos aplinka), bakterijos gali patirti genetinių pokyčių ar genų ekspresijos transformacijų, dėl kurių gali tapti patogeninėmis ir sukelti pooperacines infekcijas [14]. Šiuolaikinėje literatūroje vis dažniau pabrėžiama, kad pooperacinės infekcijos atsiranda ne tik dėl nepakankamos antiseptikos, bet ir dėl neefektyvios paciento mikrobiotos valdymo perioperaciniu laikotarpiu [25].

Priemonės, veikiančios odos mikrobiotą, ir jos vaidmuo OŽI patogenezėje

Prieš operaciją įprasta chirurginį operacinį lauką paruošti antiseptikais, kurie veikia odos mikrobiotą, dezinfekuoja

operacinį lauką ir taip leidžia išvengti odos mikrobiotos sukeltų OŽI. Šiandien odai paruošti prieš operaciją naudojamos keletu skirtingų medžiagų pagrindu paruoštos priemonės. Iš tokių priemonių dažnai naudojamas povidonų jodo tirpalas, slopinantis mikroorganizmų baltymų sintezę (veikia prieš bakterijas, virusus ar grybelius) [26], bei chlorheksidinas, kuris jungiasi su bakterijų ląstelių sienelių paviršiuje esančiais anijonais, taip keičia ląstelės sienelės pralaidumą ir sukelia ląstelės žūtį apoptozės būdu [27]. Šių tirpalų efektyvumas palygintas dviejuose randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose, kurių rezultatai sutartinai parodė, jog chlorheksidino naudojimas reikšmingai sumažino OŽI dažnį. Pirmojo tyrimo metu, atliekant įvairias operacijas, OŽI dažnis sumažėjo nuo 16,1 proc. iki 9,5 proc. [28]. Antruoju atveju, atliekant cezario pjūvio operacijas, infekcijų dažnis sumažėjo nuo 7,3 proc. iki 4,0 proc. [29]. 2023 m. skelbtos metaanalizės rezultatai analogiškai – įvairių operacijų metu naudojant chlorheksidiną OŽI pasireiškia 1,49 karto rečiau, nei naudojant povidonų jodo tirpalą [30]. Tokie rezultatai netiesiogiai įrodo, kad odos mikrobiota yra svarbus veiksnys pooperacinių infekcijų patogenezėje, o efektyvesnė jos kontrolė perioperaciniu periodu leidžia sumažinti OŽI dažnį.

Priemonės, veikiančios nosies landos mikrobiotą, ir jos vaidmuo OŽI patogenezėje

Nosies mikrobiota taip pat gali turėti reikšmingą vaidmenį OŽI patogenezėje. Įvairių tyrimų duomenis apibendrinanti metaanalizė rodo, kad pacientams, kurių nosies landos kolonizuotos MRSA, rizika patirti OŽI po stuburo chirurginių operacijų yra net 2,5 karto didesnė [32]. Todėl natūralu tikėtis, kad priešoperacinė nosies dekontaminacija MRSA nešiotojams galėtų būti efektyvi priemonė siekiant sumažinti OŽI riziką, ir nestebina tai, kad šiandien tokia strategija jau išbandyta klinikuose tyrimuose. Ortopedinės chirurgijos pacientų populiacijoje atliktas klinikinis tyrimas parodė, kad penkių dienų nosies dekontaminacija mupirocinu sumažino MRSA sukeltų OŽI dažnį nuo 0,023 proc. iki 0,0033 proc. [33]. Panašūs rezultatai gauti placebo kontroliuojamame randomizuotame tyrime, kuriame PGR metodu nustatytų meticilinui ir mupirocinui jautrių *S. aureus* padermių nešiotojams mupirocinas sumažino *S. aureus* sukeltų OŽI dažnį 60 proc. [34]. Nors mupirocinas laikomas viena efektyviausių priešoperacinės dekontamina-

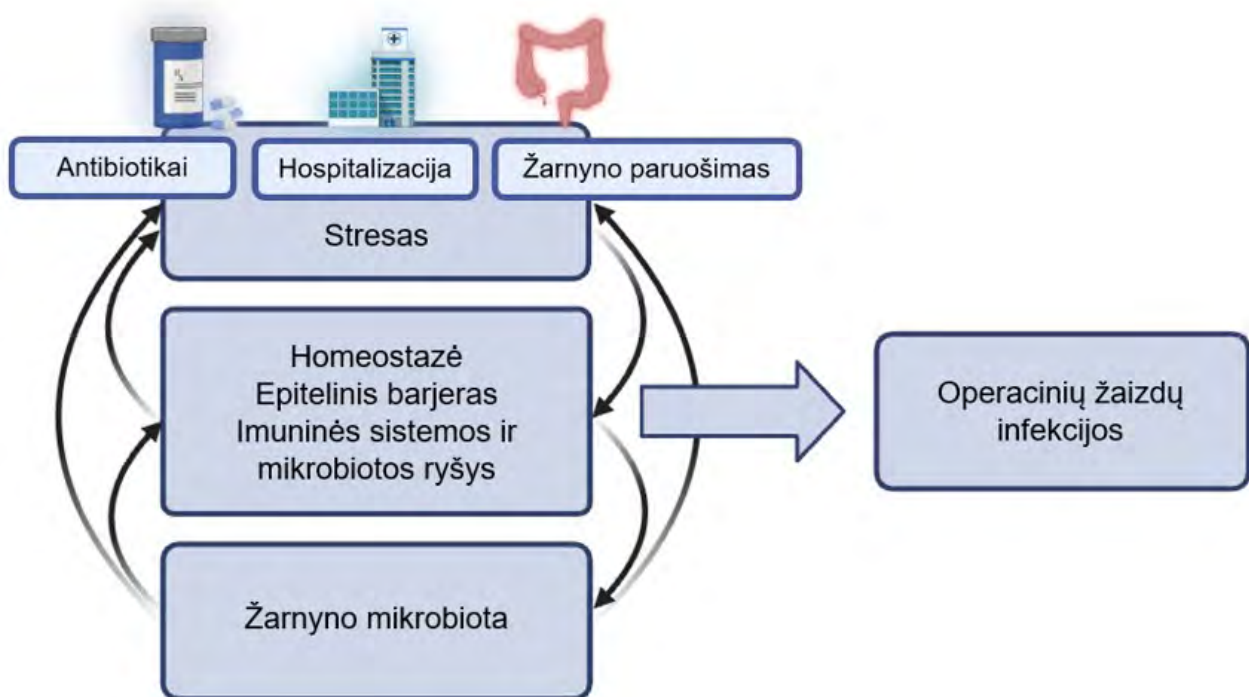
cijos priemonių, plačiai jį taikant klinikinėje praktikoje kyla rizika dėl galimo atsparių bakterijų padermių atsiradimo ir plitimo [35]. Viena iš alternatyvų šiai problemai spręsti galėtų būti antiseptikų naudojimas vietoje antibiotikų. Retrospektyvinė kohortinė studija parodė, kad alkoholinis antiseptikas, taikytas dieną prieš sąnario artroplastiką ir dar dvi savaites po jos, sumažino OŽI dažnį 41,3 proc. (0,64 proc. *versus* 1,55 proc.) [36]. Kartu šie tyrimai rodo, kad nosies mikrobiota gali reikšmingai prisidėti prie OŽI išsivystymo, o priešoperacinė nosies dekontaminacija galėtų būti naudojama kaip prevencinė OŽI priemonė, tačiau reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai, įvertinantys tokios intervencijos efektyvumą įvairiose chirurginių pacientų populiacijose.

Žarnyno mikrobiotos veikimo, siekiant sumažinti OŽI dažnį, pavyzdys

Žarnyno mikrobiota dalyvauja įvairiuose biologiniuose procesuose, tokiuose kaip imuninis atsakas, apsauga nuo patogeninių organizmų dauginimosi, metabolitų biosintezė bei metabolinių procesų užtikrinimas [37]. Chirurginės intervencijos metu, ypač atliekant virškinamojo trakto operacijas, gali būti pažeidžiamas žarnyno

gleivinės barjeras, sutrinkdama žarnyno homeostazė ir skatinamas OŽI vystymasis (2 pav.) [38].

Vertinant žarnyno mikrobiotą, kaip potencialų patogenų, sukeliančių OŽI, šaltinį, natūraliai kyla hipotezė, kad identifikavus specifines bakterijų rūšis, sukeliančias OŽI, ir jas pašalinus prieš chirurginę intervenciją, būtų galima sumažinti OŽI dažnį. Panaši hipotezė patikrinta randomizuotame kontroliniame tyrime, kuriame prieš kolorektalinio vėžio operaciją atlikta žarnyno dekontaminacija peroraliniais antibiotikais ir priešgrybeliniais preparatais – kolistinu, tobramicinu ir amfotericinu B. Tokia intervencija reikšmingai sumažino OŽI dažnį nuo 26,9 proc. iki 14,9 proc. [39]. Pažymėtina, kad šiuo atveju intervencija nebuvo nukreipta į konkrečias ir specifines OŽI patogenezėje dalyvaujančias bakterijas – plataus spektro antibiotikų terapija siekta nespecifiškai, tačiau stipriai veikti visą žarnyno mikrobiotą. Panašus tyrimas, kurio tikslas sumažinti OŽI dažnį veikiant žarnyno mikrobiotą, atliktas lyginant žarnyno paruošimą kolorektinei operacijai taikant mechaninį žarnyno paruošimą ar mechaninį žarnyno paruošimą kartu su peroraline antibiotikų terapija. Šio tyrimo metu nustatyta, kad papildomas peroralinės antibiotikų terapijos skyrimas leido sumažinti OŽI dažnį 3,5 karto (16,0 proc. *versus* 4,5 proc.). Taip



2 pav. Chirurginės intervencijos ir žarnyno mikrobiotos sąsaja su OŽI (pritaikyta pagal [38], sukurta naudojantis Biorender)

pat tokia intervencija leido sutrumpinti hospitalizacijos trukmę ir sumažinti gydymo kaštus [40]. Visgi plataus spektro antibiotikų vartojimas veikia visą žarnyno mikrobiotą sumažindamas jos įvairovę. Tokia nespecifinė intervencija potencialiai gali turėti ir rimtų neigiamų pasekmių, kai žarnų mikrobiotos disbiozė gali prisidėti prie vaistams atsparių padermių vystymosi ar potencialiai patogeninių bakterijų, tokių kaip *Enterococcus faecalis* įsivyravimo. Tokiais atvejais efektas gali būti priešingas, nei tikėtasi, ir intervencija galėtų netgi prisidėti prie OŽI vystymosi [41, 42]. Žarnyno bakterijų išskiriami metabolitai taip pat gali turėti svarbų vaidmenį OŽI patogenezėje. Komensaliųjų bakterijų išskiriami metabolitai (indoliai, trumposios riebalų rūgštys, triptofanas ir kt.) pasižymi priešuždegiminėmis ir antioksidacinėmis savybėmis [43, 44]. Šie metabolitai aktyvuoja imuninę sistemą per epitelio aromatinių angliavandenių receptorių ir padidina atsparumą patogenams [45]. Donaldson ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad *Bacteroides fragilis* ir *Bifidobacterium* genties atstovai išskiria pagrindinius trumpųjų grandinių riebalų rūgščių ir polisacharido A metabolitus, kurie yra būtini imuninės sistemos reguliacijai [46]. Chirurginės intervencijos nulemtos disbiozės metu gali būti sutrikdoma bakterijų išskiriamų metabolitų pusiausvyra, todėl gali padidėti OŽI išsivystymo rizika. Taigi į žarnyno dekontaminaciją priešoperaciniu periodu nukreiptos intervencijos atrodo daug žadanti kryptis OŽI prevencijoje, tačiau tokios nespecifinės priemonės kaip plataus spektro antibiotikų terapija potencialiai gali turėti ir neigiamų pasekmių paciento sveikatai, todėl tikslingas specifiskesnių priemonių vystymas.

„Pažadintos“ mikrobiotos hipotezė

Įprastomis sąlygomis žmogaus mikrobiota infekcinių susirgimų nesukelia, tačiau perioperaciniu periodu nuosavos mikrobiotos bakterijos gali kisti ir dalyvauti OŽI patogenezėje. Tokie pokyčiai šiandieninėje literatūroje vadinami „pažadintos“ mikrobiotos hipoteze [14], o juos sukelia perioperaciniu periodu pakitusios aplinkos sąlygos. Fiziologinis stresas, didesnė deguonies frakcija įkvepiamame ore (FiO_2), opioidai bei įvairūs kiti anestetikai gali tiesiogiai paveikti mikrobiotos sudėtį, skatindami patogeninio bakterijų fenotipo ekspresiją, t. y. įprastų žarnyno bakterijų virsmą virulentiškais formomis. Ši hipotezė papildoma endogeninės kilmės hipoteze, pabrėždama aplinkos sąlygų, lemiančių įprastos mikrobiotos pokytį, svarbą OŽI patogenezėje [14].

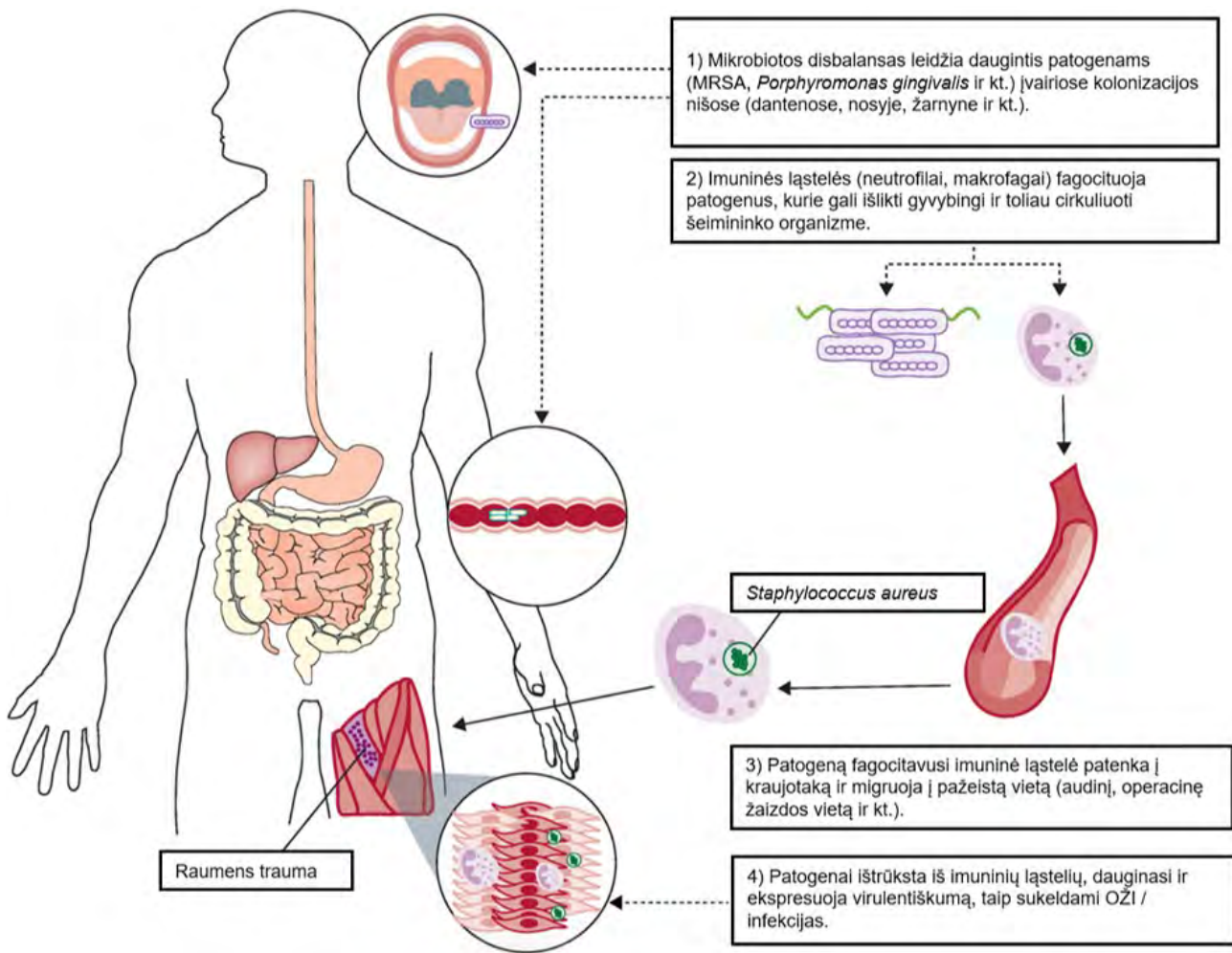
„Pažadintos“ mikrobiotos teorija patikrinta ikiklinikiniuose tyrimuose. Eksperimentiniame modelyje įrodyta, kad morfino skyrimas gyvūnams, kurių žarnynas kolonizuotas *Pseudomonas aeruginosa* rūšies bakterijomis, lemia žarnyno epitelio vientisumo pažeidimą ir padidėjusį eksperimentinių gyvūnų mirštamumą, o taip nutinka todėl, kad morfinas skatina *P. aeruginosa* fenotipo pokytį į labiau patogeninį variantą [53].

Didesnė deguonies frakcija įkvepiamame ore (FiO_2) anksčiau buvo rekomenduojama kaip įprastinė infekcijų prevencijos priemonė, tačiau daugėja duomenų, kad tokios intervencijos poveikis nėra reikšmingas arba jo išvis nėra [54]. Priešingai, yra duomenų, rodančių, kad deguonies persotinta aplinka gali skatinti nekontroliuojamą aerobinių bakterijų (pavyzdžiui, *Staphylococcus aureus*) dauginimąsi ir taip padidinti plaučių bei žarnyno uždegimo riziką [55].

Tam tikrų vaistų vartojimas ar fizinių sąlygų pokyčiai, būdingi perioperaciniam periodui, gali reikšmingai paveikti žmogaus mikrobiotą. Šie pokyčiai gali skatinti virulentiško fenotipo bakterijų išplitimą ir dominavimą, o tai, savo ruožtu, gali tapti svarbia OŽI patogenezės grandimi.

Trojos arklio hipotezė

Pirmiau minėta, kad OŽI patogenezėje gali dalyvauti nuosavos mikrobiotos bakterijos, esančios nuo operacinio lauko nutolusių sričių anatominėse srityse. Todėl natūraliai kyla klausimas, kaip bakterijos patenka iš nutolusių anatominių sričių į operacinę zoną. Kai kurių operacijų metu tai gali nutikti chirurginių manipuliacijų metu, tačiau toks mechanistinis požiūris tikrai nepaaiškina visų atvejų. Siekiant paaiškinti šį fenomeną manoma, kad bakterijos, natūraliai esančios burnoje ar žarnyne, gali būti fagocituojamos imuninių ląstelių, tokių kaip neutrofilai ar makrofagai, tačiau vėliau jos ne sunaikinamos, o išlieka gyvybingos. Šios imuninės ląstelės su savo fagosomose esančiomis bakterijomis patenka į sisteminę kraujotaką, o dėl imuninio atsako į operacijos sukeltą traumą imuninės ląstelės migruoja į žaizdos vietą, kur bakterijos gali ištrūkti iš šeimininko ląstelių ir sukelti OŽI. Toks mechanizmas vadinamas Trojos arklio hipoteze (3 pav.) [56]. Remiantis šia hipoteze galima suprasti, kaip bakterijos, esančios įprastos nuo operacinio lauko nutolusios mikrobiotos sudėtinė dalimi, dalyvauja OŽI patogenezėje, taip pat kodėl OŽI kartais pasireiškia ne iš karto po operacijos.



3 pav. Galima OŽI patogenezės schema, remiantis Trojos arklio hipoteze (pritaikyta pagal [56])

Trojos arklio hipotezė išsamiai įvertinta eksperimentiniuose tyrimuose. Vienas reikšmingiausių pooperacinių infekcijų patogenezėi nagrinėti skirtų tyrimų siekė įvertinti, ar operacinių žaizdų infekcijos yra sukeltos žarnyne reziduojančių bakterijų. Tyrimo metu eksperimentinėms pelėms prieš operaciją taikyta antibiotikų terapija, badavimo režimas, o per zondą į žarnyną suleista MRSA, siekiant užtikrinti jo kolonizaciją žarnyne. Pagrindinei tiriamajai grupei atlikta dalinė hepatektomija ir *musculus rectus* pažeidimas. Po operacijos pelės buvo stebimos iki 14 paros, siekiant nustatyti paviršinių OŽI dažnį. Antrą parą vienai pelei hepatektomijos pjūvio vietoje nustatyta MRSA, o 14 pooperacinę parą keturios pelės (10 proc.) turėjo pūlinių, kuriuose buvo MRSA. Be to, dar devynioms pelėms (22,5 proc.) nustatyti teigiami mikrobiologinių pasėlių dėl MRSA augimo rezultatai, tačiau jokių matomų pūlinių nebuvo nustatyta. Atlikus

papildomus tyrimus tiesioginis užterštumas operacijos metu ir bakteriemijos galimybė buvo atmesti. Bendras OŽI dažnis tyrime siekė 32,5 proc., o pelių kraujyje cirkuliavo MRSA intarpus turintys neutrofilai [57]. Tyrimo taip pat naudotos trys papildomos kontrolinės grupės. Pirmajai kontrolinei grupei atliktas tik *musculus rectus* pažeidimas (be žarnyno kolonizacijos MRSA ar hepatektomijos), o pjūvio vieta tiesiogiai užteršta MRSA. Pooperaciniu periodu šioje grupėje pelėms nesusidarė pūlinių, o bakterijų neaptikta ir mikrobiologiniuose pasėliuose. Tokia kontrolinė grupė leido jei ne visiškai atmesti tiesioginio užteršimo įtaką operacinių žaizdų infekcijų patogenezėi, tai bent stipriai suabejoti įsiškanijusiu mitu, kad bakterijomis užterštose žaizdose būtinai išsivysto infekcija. Antrajai kontrolinei grupei buvo kolonizuotas žarnynas MRSA bei atlikta dalinė hepatektomija (30 proc.), neatliekant *musculus rectus* pažeidimo. Įdomu

tai, kad šioje grupėje taip pat nebūta žaizdos supūliavimo atvejų, o visų diagnostinių pasėlių rezultatai taip pat buvo neigiami. Tokie rezultatai leidžia daryti išvadą, kad raumens pažeidimas, t. y. lokali audinių pažeidimas operacijoje žaizdoje yra būtina Trojos arklio hipotezės dalis. Trečiajai kontrolinei grupei buvo atliktas tik *musculus rectus* pažeidimas, o po operacijos suleista intraveninė MRSA injekcija. Eksperimentiniams gyvūnams nei sepsis, nei žaizdos infekcijos požymių nepasireiškė. Tokie rezultatai įrodo, kad ekstraląstelinė bakteriemija, kaip atskiras veiksnys, OŽI išsivystymui nėra pakankama priežastis [57]. Šio itin svarbaus eksperimentinio tyrimo rezultatai leidžia daryti išvadą, kad žarnyne esančios bakterijos gali būti fagocituojamos imuninių ląstelių ir pernešamos sisteminė kraujotaka į operacinę žaizdą tada, kai uždegiminio atsako metu į uždegiminį židinį (operacinę žaizdą) plūsta imuninės ląstelės. Ši Trojos arklio hipotezė leidžia paaiškinti ne tik tai, iš kur atsiranda OŽI sukeliantys patogenai, bet ir tai, kodėl dauguma OŽI pasireiškia praėjus tam tikram laikui po operacijos. Dar vienas panašus eksperimentinis tyrimas su pelėmis vertino žarnyno bakterijų vaidmenį periprostatinių OŽI patogenezėje. Šio tyrimo metu pelių žarnynas kolonizuotas MRSA, o po 8 ar 72 valandų pelėms atlikta ortopedinė operacija. Kontrolinėse grupėse žarnyno mikrobiota neveikta, tačiau MRSA inokuliuotos tiesiai į žaizdą arba leistos į sisteminę kraujotaką, taip sukeliant bakteriemiją. Tyrimo rezultatai neprieštaruoja jau anksčiau minėtam tyrimui ir rodo, kad OŽI išsivystė tik toms pelėms, kurioms MRSA buvo kolonizuotas virškinamasis traktas, o žaizdos užteršimas bakterijomis ar bakteriemija žaizdų infekcijų nelėmė. Taip pat įdomu tai, jog toje grupėje, kurioje MRSA kolonizuotas žarnynas, praėjus parai laiko net 15,3 proc. cirkuliuojančių neutrofilų turėjo MRSA intarpų, o tokių neutrofilų suleidus pelėms, kurioms atlikta analogiška ortopedinė operacija, net 55 proc. atvejų išsivystė OŽI [58]. Taigi šio tyrimo rezultatai tiesiogiai ir nedviprasmiškai pateikia įrodymų apie Trojos arklio hipotezės teisingumą. Klinikiniai tyrimai taip pat pateikia įrodymų apie šios hipotezės teisingumą. Prospektyviame kohortiniame tyrime naudojant naujos kartos sekoskaitą nustatyta, kad beveik pusei pacientų, kuriems pasireiškia ūmi ar lėtinė perioprostatinė infekcija esant padidėjusiems žarnyno sienelės pralaidumo biožymenims, OŽI sukėlėjas buvo asocijuotas su žarnyno mikrobiota [59].

Kartu tokie įrodymai aiškiai palaiko Trojos arklio hipotezę, rodančią, kad OŽI sukeliančios bakterijos gali būti atnešamos į operacinę žaizdą jas fagocitavusių imuninių ląstelių tada, kai šios plūsta ten imuninio atsako į operacinę traumą metu.

Žinomi OŽI rizikos veiksniai

Šiandien žinoma daug rizikos veiksnių, susijusių su didesne OŽI rizika. Toliau aptariami pagrindiniai veiksniai ir jų galimas vaidmuo OŽI patogenezėje.

1. Amžius. Vyresnis amžius, ypač per 65 metus, yra reikšmingas OŽI rizikos veiksnys. Tai gali būti susiję su dažnesnėmis gretutinėmis ligomis vyresniame amžiuje bei lėtesniu žaizdų gijimu, kuris būdingas senstančiam organizmui [60–62].
2. Lytis. Vyriška lytis siejama su didesne OŽI rizika. Manoma, kad tai gali lemti keli veiksniai: androgenų prouždegiminis poveikis, kuris slopina reepitelizaciją ir skatina infekcijų atsiradimą, taip pat vyrams būdinga prastesnė pooperacinė žaizdų priežiūra. Priešingai, moterims estrogenų priešuždegiminis poveikis gali prisidėti prie rečiau pasitaikančių OŽI atvejų [60, 61].
3. Kūno masės indeksas (KMI) ir cukrinis diabetas. Aukštas KMI (per 30) ir cukrinis diabetas yra gerai žinomi nepriklausomi OŽI rizikos veiksniai. Didelis riebalinis poodinis sluoksnis pasižymi prastesne vaskuliarizacija, sudarydamas palankią terpę mikroorganizmų dauginimuisi [60, 61]. Diabetas taip pat siejamas su sutrikusia mikrovaskuliarizacija ir susilpnėjusiu imuniniu atsaku [60, 61].
4. Rūkymas. Rūkymas didina OŽI riziką, nes trikdo kapiliarinę audinių oksigenaciją (dėl susidarančio methemoglobino), blogina perfuziją (dėl nikotino sukeltos vazokonstrikcijos) ir sutrikdo kraujo krešėjimą, taip sulėtindamas žaizdų gijimą [60, 61, 63].
5. Hipoalbuminemija ir anemija. Hipoalbuminemija lemia prastesnę audinių mitybą, o hipohemoglobinemija – audinių hipoksiją, dėl kurios dažniau reikalingas kraujo perpylimas, prisidedantis prie didesnės OŽI rizikos [61].
6. Gretutinės ligos (ASA klasifikacija). Amerikos anesteziologų draugijos (ASA) klasifikacija, ypač jei pacientas surenka 2 ar daugiau balų, atspindi jo bendrą fizinę būklę ir gretutines ligas, kurios gali padidinti OŽI riziką [60, 61].

7. Perioperaciniai su operacija susiję veiksniai. OŽI išsivystymo dažnis priklauso nuo operacijos tipo. Didžiausia rizika būdinga širdies ir kraujagyslių bei kolorektalinei chirurgijai. Tai gali būti susiję su didele chirurginių intervencijų apimtimi, dažnesnėmis komplikacijomis ir ilgesne operacijos trukme. Be to, tokių operacijų dažnai prireikia pacientams, turintiems kitų individualių rizikos veiksnių (vyresnis amžius, didesnis KMI, diabetas) [61]. Taip pat žinoma, kad OŽI riziką didina ir kiti intraoperaciniai veiksniai, tokie kaip: atvira chirurgija, skubi operacija, nešvari operacija, hemotransfuzijų poreikis ir (ar) žymus nukraujavimas operacijos metu (> 600 ml), operacinės personalo skaičius (> 10 žmonių), drenų naudojimas [60, 61]. Šių rizikos veiksnių valdymas perioperaciniu periodu gali prisidėti prie OŽI dažnio mažinimo.

APIBENDRINIMAS

OŽI išlieka itin aktuali klinikinė problema, kuri, augant chirurginių operacijų skaičiui, taps dar svarbesnė. Nepaisant nuolatinės chirurginės technikos ir aseptikos priemonių pažangos, OŽI dažnis per pastaruosius dešimtmečius reikšmingai nemažėja. Šiuolaikinės OŽI prevencijos priemonės, tokios kaip operacinėje naudojamų instrumentų ir medžiagų sterilumo užtikrinimas, operacinio lauko paruošimas antiseptiniais tirpalais, intraveninė antibiotikų profilaktika, yra efektyvios. Tačiau

atrodo, kad šiomis priemonėmis išvengiamų infekcijų skaičius pasiekė savo ribas. Šiuolaikinėje literatūroje aptariami keli galimi OŽI patogenezės mechanizmai, įskaitant tiesioginį žaizdų užteršimą, endogeninės mikrobiotos vaidmenį, „pažadintos“ mikrobiotos poveikį, Trojos arklio mechanizmą.

Šie mechanizmai rodo, kad OŽI sukelia įvairios bakterijos, dažnai endogeninės mikrobiotos atstovai. Perioperaciniu laikotarpiu, pasikeitus aplinkos sąlygoms, šios bakterijos tampa patogeniškos. Dar daugiau, jų pernašoje į uždegiminį židinį gali dalyvauti imuninės ląstelės. Dauguma dabartinių įrodymų apie OŽI patogenezę yra gauti iš ikiklinikinių tyrimų, todėl ateityje būtini išilginiai stebimieji klinikiniai tyrimai, kurie, pasitelkiant modernias genetinių tyrimų technologijas, galėtų neabejotinai nustatyti bakterijų, sukeliančių OŽI, kilmę, genetinės medžiagos tapatumą tarp infekcijos židinio ir švarių anatominių sričių mikrobiotos. Taip pat reikalingi tyrimai apie imuninių ląstelių vaidmenį bakterijų pernašoje į operacinę zoną klinikiniam kontekste. Patvirtinus šias hipotezes atsirastų galimybė taikyti specifines intervencijas, nukreiptas į endogenines bakterijas ikioperaciniu laikotarpiu. Tokios priemonės galėtų dar labiau sumažinti OŽI dažnį ir pagerinti chirurginių pacientų gydymo rezultatus.

Straipsnis gautas 2025-01-16, priimtas 2025-02-28

Literatūra

- Centers for Disease Control and Prevention. Surgical Site Infection Basics. Surgical Site Infections (SSI). Prieiga per internetą: <https://www.cdc.gov/surgical-site-infections/about/index.html>.
- Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical wound classification and surgical site infections in the orthopaedic patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2017;1(3):e022. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022.
- Spagnolo AM, Ottria G, Amicizia D, Perdelli F, Cristina ML. Operating theatre quality and prevention of surgical site infections. *J Prev Med Hyg*. 2013;54(3):131–137.
- World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2-oji red. Ženeva: World Health Organization; 2018. Prieiga per internetą: <https://iris.who.int/handle/10665/277399>.
- Royle R, Gillespie BM, Chaboyer W, Byrnes J, Nghiem S. The burden of surgical site infections in Australia: A cost-of-illness study. *J Infect Public Health*. 2023;16(5):792–798. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.018.
- Gillespie BM, et al. Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients. *Int J Surg*. 2021;95:106136. DOI: 10.1016/j.ijsu.2021.106136.
- Nishitani K, et al. IcdB antibody-mediated sepsis following *S. aureus* surgical site infection. *JCI Insight*. 2020;5(19):e141164. DOI: 10.1172/jci.insight.141164.
- Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The Lancet*. Prieiga per internetą: DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X.
- Important issues in the approach to surgical site infection prevention. World Health Organization. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536426/#ch3.s1>.
- Connolly TM, Foppa C, Kazi E, Denoya PI, Bergamaschi R. Impact of a surgical site infection reduction strategy after colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2016;18(9):910–918. DOI: 10.1111/codi.13145.
- Cima R, et al. Colorectal surgery surgical site infection reduction program: a national surgical quality improvement program–driven multidisciplinary single-institution experience. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):23–33. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.009.
- Keenan JE, et al. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg*. 2014;149(10):1045–1052. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.346.
- Asepsis - an overview. ScienceDirect Topics. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/asepsis>.
- Long DR, Alverdy JC, Vavilala MS. Emerging paradigms in the prevention of surgical site infection: The patient microbiome and antimicrobial resistance. *Anesthesiology*. 2022;137(2):252–262. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004267.
- Tröhler U. Statistics and the British controversy about the effects of Joseph Lister's system of antisepsis for surgery, 1867–1890. *JR Soc Med*. 2015;108(7):280–287. DOI: 10.1177/0141076815593720.
- Michaleas SN, et al. Joseph Lister (1827–1912): A pioneer of antiseptic surgery. *Cureus*. 2022;14(12):e32777. DOI: 10.7759/cureus.32777.
- Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *BMJ Qual Saf*. 2004;13(3):233–234. DOI: 10.1136/qshc.2004.010918.
- Andoh AB, et al. Routine sterile glove and instrument change at the time of abdominal wound closure to prevent surgical site infection (ChEETAh): a pragmatic, cluster-randomised trial in seven low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2022;400(10365):1767–1776. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01884-0.
- Krukerink M, Kievit J, Marang-van de Mheen PJ. Evaluation of routinely reported surgical site infections against microbiological culture results: a tool to identify patient groups where diagnosis and treatment may be improved. *BMC Infect Dis*. 2009;9:176. DOI: 10.1186/1471-2334-9-176.
- Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Predictors of intraoperative-acquired surgical wound infections. *J Hosp Infect*. 1991;18 Suppl A:289–298. DOI: 10.1016/0195-6701(91)90035-7.
- Morton RP, et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg*. 2016;125(3):766–770. DOI: 10.3171/2015.8.JNS151390.
- Thakkar V, et al. Nasal MRSA colonization: impact on surgical site infection following spine surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:94–97. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.07.018.
- Bebko SP, Green DM, Awad SS. Effect of a preoperative decontamination protocol on surgical site infections in patients undergoing elective orthopedic surgery with hardware implantation. *JAMA Surg*. 2015;150(5):390–395. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3480.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biol*. 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- Wenzel RP. Surgical site infections and the microbiome: An updated perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(5):590–596. DOI: 10.1017/ice.2018.363.
- Lepelletier D, Maillard JY, Pozzetto B, Simon A. Povidone Iodine: Properties, mechanisms of action, and role in infection control and *Staphylococcus aureus* decolonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e00682–20. DOI: 10.1128/AAC.00682-20.
- Chen S, Chen JW, Guo B, Xu CC. Preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine for the prevention of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2020;44(5):1412–1424. DOI: 10.1007/s00268-020-05384-7.
- Darouiche RO, et al. Chlorhexidine–alcohol versus povidone–iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18–26. DOI: 10.1056/NEJMoa0810988.
- Tuuli MG, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(7):647–655. DOI: 10.1056/NEJMoa1511048.
- Wang P, Wang D, Zhang L. Effectiveness of chlorhexidine versus povidone-iodine for preventing surgical site wound infection: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2023;21(2):e14394. DOI: 10.1111/iwj.14394.
- Nakatsuji T, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431. DOI: 10.1038/ncomms2441.
- Ning J, Wang J, Zhang S, Sha X. Nasal colonization of *Staphylococcus aureus* and the risk of surgical site infection after spine surgery: a meta-analysis. *Spine J*. 2020;20(3):448–456.

33. Wilcox MH, Miller MA, Rees JH, et al. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2003 Jul;54(3):196–201. DOI: 10.1016/s0195-6701(03)00147-6.
34. Bode LGM, Kluytmans JAJW, Harmankaya E, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010 Jan;362(1):9–17. DOI: 10.1056/NEJMoa0808939.
35. Septimus EJ, Swartz S, Soni N, et al. Nasal decolonization: What antimicrobials are most effective prior to surgery? *Am J Infect Control.* 2019 Jun;47: A53–A57. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.02.028.
36. Bostian PA, Harris G, Wang C, et al. A novel protocol for nasal decolonization using prolonged application of an alcohol-based nasal antiseptic reduces surgical site infections in total joint arthroplasty patients: A retrospective cohort study. *Surg Infect (Larchmt).* 2023 Sep;24(7):651–656. DOI: 10.1089/sur.2022.344.
37. Tan GSE, Tay HL, Tan SH, et al. Gut microbiota modulation: Implications for infection control and antimicrobial stewardship. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4054–4067. DOI: 10.1007/s12325-020-01458-z.
38. Lederer AK, Chikhladze S, Kohnert E, et al. Current insights: The impact of gut microbiota on postoperative complications in visceral surgery—a narrative review. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov;11(11):2099. DOI: 10.3390/diagnostics11112099.
39. Abis GSA, Dewit L, Herman M, et al. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). *Br J Surg.* 2019 Feb;106(4):355–363. DOI: 10.1002/bjs.11117.
40. Vadhvana B, Hassan T, Rashid T, et al. Preoperative oral antibiotic bowel preparation in elective resectional colorectal surgery reduces rates of surgical site infections: a single-centre experience with a cost-effectiveness analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Feb;102(2):133–140. DOI: 10.1308/rcsann.2019.0117.
41. Tan GSE, Tay HL, Tan SH, et al. Gut microbiota modulation: Implications for infection control and antimicrobial stewardship. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4054–4067. DOI: 10.1007/s12325-020-01458-z.
42. Alverdy JC, Hyoju SK, Weigerinck M, et al. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br J Surg.* 2017 Jan;104(2):e14–e23. DOI: 10.1002/bjs.10405.
43. Indole Propionic Acid, an Unusual Antibiotic Produced by the Gut Microbiota, With Anti-inflammatory and Antioxidant Properties - PMC. DOI: 10.3389/fmicb.2020.575586.
44. Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. *Cells.* 2023 Mar;12(5):793. DOI: 10.3390/cells12050793.
45. The role of the indoles in microbiota-gut-brain axis and potential therapeutic targets: A focus on human neurological and neuropsychiatric diseases - PubMed. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109690.
46. Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J, et al. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br J Surg.* 2017 Jan;104(2):e14–e23. DOI: 10.1002/bjs.10405.
47. Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open.* 2020 Jun;4(5):764–775. DOI: 10.1002/bjs5.50314.
48. Howes N, Atkinson C, Thomas S, et al. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug;2018(8):CD010954. DOI: 10.1002/14651858.CD010954.pub2.
49. Worthington ML, Cresci G, Thompson G, et al. Immune-modulating formulas: Who wins the meta-analysis race? *Nut in Clin Pract.* 2011 Dec;26(6):650–655. DOI: 10.1177/0884533611425799.
50. Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open.* 2020 Oct;4(5):764–775. DOI: 10.1002/bjs5.50314.
51. Martin ND, Wang C, Zhou S, et al. Exploring the impact of arginine-supplemented immunonutrition on length of stay in the intensive care unit: A retrospective cross-sectional analysis. *PLoS One.* 2024 Apr;19(4):e0302074. DOI: 10.1371/journal.pone.0302074.
52. Wong CS, Zaman S, Siddiraju K, et al. Effects of enteral immunonutrition in laparoscopic versus open resections in colorectal cancer surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* 2025 Feb;51(2):109488. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.109488.
53. Babrowski T, Hultgren E, Madsen M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):386–393. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182331870.
54. Myles PS, Kurz A, Wong R, et al. Supplemental oxygen and surgical site infection: getting to the truth. *Br J Anaesthesia.* 2017 Jul;119(1):13–15. DOI: 10.1093/bja/aex096.
55. Ashley SL, Thomas S, Miller J, et al. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen-induced lung injury in mice. *Sci Transl Med.* 2020 Aug;12(556):eaau9959. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau9959.
56. Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J, et al. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar;20(3):e38–e43. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30756-X.
57. Krezalek MA, Schultz JR, Sampson L, et al. Can methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* silently travel from the gut to the wound and cause postoperative infection? Modeling the 'Trojan Horse Hypothesis.' *Ann Surg.* 2018 Apr;267(4):749–758. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002173.
58. Zhu H, Jin H, Zhang C, et al. Intestinal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes prosthetic infection via 'Trojan Horse' mechanism: Evidence from a rat model. *Bone Joint Res.* 2020 May;9(4):152–161. DOI: 10.1302/2046-3758.94.BJR-2019-0205.R1.
59. Chisari E, Cho J, Wouthuyzen-Bakker M, et al. Periprosthetic joint infection and the Trojan Horse theory: Examining the role of gut dysbiosis and epithelial integrity. *J Arthroplasty.* 2022 Jul;37(7):1369–1374. DOI: 10.1016/j.arth.2022.03.030.
60. Bucataru A, Balasoiu M, Ghenea AE, et al. Factors contributing to surgical site infections: A comprehensive systematic review of etiology and risk factors. *Clin Pract.* DOI: 10.3390/clinpract14010006.

61. Marzoug OA, Ahmed M, Khan Z, et al. Assessment of risk factors associated with surgical site infection following abdominal surgery: a systematic review. *BMJ Surg Interv Health Technol.* 2023 Jul 1;5(1):e000182–2. DOI: 10.1136/bmjsit-2023-000182.
62. Pinchera B, Mira A, Choudhury S, et al. Update on the management of surgical site infections. *Antibiotics.* 2022 Nov 11;11(11):1608. DOI: 10.3390/antibiotics11111608.
63. Kong L, Zhang H, Li W, et al. Smoking and risk of surgical site infection after spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Infections.* 2017 Feb;18(2):206–14. DOI: 10.1089/sur.2016.209.

SURGICAL SITE INFECTIONS IN CONTEMPORARY SURGERY: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS THEORIES AND PREVENTION STRATEGIES

Dovilas Dicevičius, Kornelija Rauduvytė, Augustinas Baušys

Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Institute of Translational Health Research, Vilnius University Faculty of Medicine

Surgical site infections (SSIs) are a common group of surgical complications that have negatively impact patient health, increasing treatment costs and hospital stay durations. Although current SSI prevention measures are effective, completely preventing infections remains a challenge.

The aim of this article is to review the theories of SSI pathogenesis and associated risk factors.

Methods. A literature review was conducted using the PubMed database. A total of 63 publications, including quantitative and qualitative studies, literature reviews, meta-analyses, and systematic analyses, were included in the final review.

Results. The article outlines four main theories explaining the possible pathogenesis of SSIs. The first theory emphasizes the importance of direct contamination of the operative field in the development of SSIs, although it lacks significant scientific evidence. The second theory focuses on the role of endogenous flora (skin, nasal, and intestinal microbiota) in SSIs, highlighting that microorganisms can translocate from their usual colonization niches to other anatomical sites and become pathogenic. The third theory, known as the "awakening microbiome" hypothesis, suggests that physiological stress, medi-

cation use, or changes in environmental conditions can increase bacterial virulence. The fourth, the Trojan horse hypothesis, proposes that microorganisms may migrate within the host organism and cause SSIs post-surgery, even if the initial source of infection is not directly related to the surgical intervention.

Future research could focus on analyzing preoperative risk factors that could reduce the risk of SSIs, as well as the importance of microbiome control. SSIs remain one of the primary challenges in surgery, and it is essential to continue exploring potential pathogenesis mechanisms to improve prevention and treatment strategies.

Keywords: surgical site infections, direct contamination theory, endogenous infection origin theory, "awakening" microbiome theory, Trojan horse theory.

Correspondence to: Dovilas Dicevičius
Institute of Translational Health Research
Vilnius University Faculty of Medicine
Žaliųjų ežerų str. 2, LT-08406 Vilnius, Lithuania
E-mail: dovilas.dicevicius@mf.stud.vu.lt

Received 16 January 2025, accepted 28 February 2025