

Нагудов Марат Алексеевич

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ

14.01.17 - Хирургия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор РАН

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**

Доктор медицинских наук

**Кашников Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук

**Лаберко Леонид Александрович**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь кафедры общей хирургии и лучевой диагностики ЛФ, директор университетской хирургической клиники на базе ГКБ №24.

Доктор медицинских наук

**Тамразов Расим Ильхам оглы**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник онкологического, хирургических методов лечения №3 колопроктологического отделения..

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» мая 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

**Костарев Иван Васильевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ) – наиболее часто встречающееся осложнение в колоректальной хирургии. ИОХВ вызывает ухудшение как непосредственных результатов лечения, увеличивая расходы на лечение и послеоперационный койко-день более чем в 3 раза, так и отдаленных результатов, снижая пятилетнюю общую выживаемость на 18% (Шельгин Ю.А. и соавт., 2016; Чиссов В.И. и соавт., 2012).

Основным этиологическим фактором развития ИОХВ в колоректальной хирургии является кишечная микрофлора, что можно считать отличительной особенностью оперативных вмешательств данной локализации (Mangram A.J. et al., 1999). В связи с этим применение антибактериальных препаратов на дооперационном этапе является наиболее этиологически обоснованной методикой профилактики ИОХВ.

Профилактическое применение антибактериальных препаратов возможно как в виде внутривенного введения, так и перорального приема. Внутривенная антибиотикопрофилактика является стандартным компонентом предоперационной подготовки (Martin D. et al., 2018), эффективность которой была доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях, а также в метаанализе Nelson et al. (Nelson R.L. et al., 2014). Еще в 1981 году Baum и соавт. продемонстрировали отсутствие необходимости проведения плацебо-контролируемых исследований для подтверждения эффективности внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении частоты инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (Baum M.L. et al., 1981). Схема системной антибиотикопрофилактики носит стандартизированный характер и заключается во внутривенном введении антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов II или III поколения) непосредственно перед операцией и в течение последующих 24 часов (Nelson R.L. et al., 2014; Bratzler D.W. et al., 2005). Результаты исследований посвященных эффективности перорального приема антибактериальных препаратов в колоректальной хирургии не так однозначны.

**Степень разработанности темы исследования.** Первые исследования, посвященные пероральной антибиотикопрофилактике в колоректальной хирургии, появились еще в 1978 году (Bartlett J.G. et al., 1978; Condon R.E. et al., 1978). Несмотря на большое количество проведенных исследований, результаты варьировали от полного отсутствия эффективности до выраженного снижения частоты инфекционных осложнений (Anjum N. et al., 2017; Espin-Basany E. et al., 2005). В то же время, все исследования, посвященные пероральной антибиотикопрофилактике при операциях на толстой кишке, включали пациентов, перенесших операции как на прямой, так и на ободочной кишке.

Учитывая этот факт и то, что частота инфекционных осложнений при операциях на прямой кишке более чем на 25% выше, чем в хирургии ободочной кишки в связи с анатомо-физиологическими особенностями, большей травматизацией тканей и бактериальной обсемененностью в тазовой хирургии (Gomila A. et al., 2017), с сентября 2017 г. по март 2019 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) проведено проспективное рандомизированное контролируемое параллельное исследование эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики ИОХВ при резекции прямой кишки.

### **Цель исследования**

Снизить частоту развития инфекционных осложнений после резекции прямой кишки путем применения комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики.

### **Задачи исследования**

1. Выполнить систематический обзор литературы и мета-анализ данных, посвященных применению пероральной антибиотикопрофилактике в колоректальной хирургии.
2. Определить основных возбудителей, вызывающих послеоперационные инфекционные осложнения после резекции прямой кишки.
3. Определить эффективность перорального приема антибиотиков в профилактике инфекционных осложнений после резекции прямой кишки.
4. Выявить независимые факторы риска развития инфекционных осложнений после резекции прямой кишки.
5. Разработать прогностическую шкалу риска развития инфекционных осложнений после резекции прямой кишки.

### **Научная новизна**

Впервые проведено проспективное рандомизированное контролируемое параллельное исследование эффективности пероральной антибиотикопрофилактики ИОХВ при резекциях прямой кишки.

Исследование позволило сделать вывод, что применение пероральной антибиотикопрофилактики при операциях на прямой кишке вызывает снижение общей частоты инфекционных осложнений с 22% (95% ДИ: 11% 33%) до 3,5% (95% ДИ: -1% +8%) ( $p=0,002$ ), в том числе поверхностных с 8,6% до 0% (95% ДИ: 3% 14%) ( $p=0,03$ ) и органо-пространственных ИОХВ с 15,2% до 3,5% (95% ДИ: 6% 18%) ( $p=0,03$ ).

При мультивариантном анализе модели логистической регрессии выявлены два статистически значимых фактора влияющих на частоту ИОХВ: пероральная антибиотикопрофилактика (ОШ: 0,15, 95% ДИ: 0,03 0,8,  $p=0,02$ ) и выявление патогенных

микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл (ОШ: 17,9, 95% ДИ: 2,1 150,  $p=0,008$ ).

При помощи регрессионного анализа была создана прогностическая шкала риска развития ИОХВ при резекции прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Пероральный прием антибиотиков является этиологически обоснованным методом профилактики инфекционных осложнений при операциях на прямой кишке, обладающим такими преимуществами как доступность и простота выполнения. Данный метод должен быть рекомендован для широкого применения в практике колопроктологических отделений.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в виде рандомизированного контролируемого параллельного исследования. В рамках работы проведен систематический обзор литературы и мета-анализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по данной методике. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение пероральной антибиотикопрофилактики (трехкратный пероральный приемом эритромицина 500 мг и метронидазола 500 мг после начала механической подготовки кишечника в 17.00, 20.00 и 23.00) при резекции прямой кишки значительно снижает общую частоту ИОХВ.

2. Выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл является независимым фактором риска развития ИОХВ при резекции прямой кишки (ОШ: 17,9, 95% ДИ: 2,1 150,  $p=0,008$ ). Пероральная антибиотикопрофилактика служит фактором снижения риска развития ИОХВ (ОШ: 0,15, 95% ДИ: 0,03 0,8,  $p=0,02$ )

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически достоверными при значении  $p<0,05$ . Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Основные положения работы доложены на 13-м съезде Европейской Ассоциации Колопроктологов (г. Ницца, 26-28 сентября 2018 г.), форуме с международным участием «Опухоли малого таза» (г. Калининград, 27-28 апреля 2019 г.), 26-м конгрессе Клуба

Колопроктологов Центральной и Восточной Европы (г. Брно, 31 мая – 1 июня 2019 г.), 14-м съезде Европейской Ассоциации Колопроктологов (г. Вена, 25-27 сентября 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Самара, 10-12 октября 2019г.), Российском конгрессе по колоректальному раку (г. Москва, 29-30 ноября 2019 г.).

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в периодических изданиях, в том числе 2 в журналах, рекомендуемых ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Апробация работы состоялась 20 января 2020 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих». Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 03.11.2017 г.

#### **Личный вклад автора**

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и сетевой метаанализ данных по исследуемой теме. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы, автором был разработан дизайн исследования. Автор лично проводил рандомизацию пациентов, вошедших в исследование, разъяснительную беседу и техническое обеспечение выполнения процедуры пероральной антибиотикопрфилактики. Автором работы проведено обследование пациентов, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, лично выполнен полный математический анализ полученных данных, разработана прогностическая шкала риска развития инфекционных осложнений, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования.

#### **Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности**

##### **«Хирургия» и «Онкология»**

Область диссертационного исследования охватывает оценку эффективности применения пероральных антибактериальных препаратов в профилактике инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при резекции прямой кишки, что соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» Паспорта специальности 14.01.7 – Хирургия. Также в исследовании был выполнен поиск независимых факторов риска развития инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при резекции прямой кишки, что соответствует п.1 «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» Паспорта специальности 14.01.7 - Хирургия.

Область диссертационного исследования охватывает оценку эффективности профилактики инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при операциях по поводу рака прямой кишки, что соответствует п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 14.01.12 Онкология.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационной работы применяются в практической работе клинических отделений ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России), а также в работе колопроктологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 департамента здравоохранения города Москвы».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 111 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 18 таблиц, 19 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 81 источник.

### **Содержание работы**

#### **Систематический обзор литературы и сетевой метаанализ эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии**

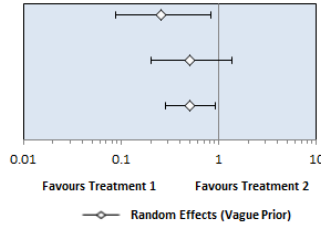
Систематический обзор литературы и сетевой метаанализ выполнены в соответствии с The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) (Liberati A., 2009). Поиск литературы выполнялся в базе электронной литературы Medline, ограничений по дате публикаций не было. Поиск завершен 10.02.2018 г. Поиск проводили по следующим ключевым словам: “colon”, “oral”, “rectal”, “antibiotics”, “surgery”, “rectum”, “antimicrobial”, “colorectal”, “operation”, “resection”. В систематический обзор литературы включены все рандомизированные исследования, оценивавшие эффективность пероральной антибиотикопрофилактики при операциях на толстой кишке. Обработку данных при прямом сравнении методик выполняли при помощи программы Review Manager 5.3. Обработку статистических данных для опосредованного сравнения выполняли при помощи программы WinBUGS 1.6.1. При поиске по ключевым словам в системе PubMed в базе медицинской литературы Medline найдено 732 публикации. После скрининга осталось 80 статей. Далее были исключены нерандомизированные исследования – 24 статьи, обзоры литературы – 12 статей, исследования других методов профилактики ИОХВ – 7, ретроспективные исследования – 26. При поиске в списках литературы, включенных в анализ исследований, выявлено 4 публикации. В

систематический обзор литературы и сетевой метаанализ включено 15 рандомизированных исследований: пять, сравнивающих пероральную (ПАП) и внутривенную антибиотикопрофилактику (ВВАП), и 10 исследований, сравнивавших ПАП в комбинации с ВВАП с применением только ВВАП.



**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (Vague)=0.7351  
 95% CrI (0.2777–1.459)



**O.R. (95% Cr.I.)**

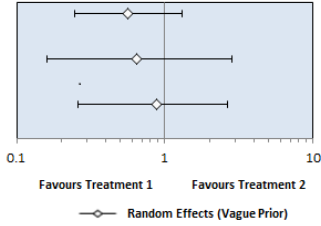
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.51 (0.28 – 0.93)	ВВАП	
0.25 (0.09 – 0.83)	0.50 (0.20 – 1.36)	ПАП

**А. Общая частота ИОХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (Vague)=0.8913  
 95% CrI (0.3743–1.732)



**O.R. (95% Cr.I.)**

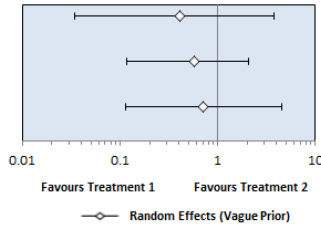
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.57 (0.31 – 1.03)	ВВАП	
0.26 (0.09 – 0.72)	0.46 (0.20 – 1.07)	ПАП

**Б. Поверхностные ИОХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ВВАП versus ПАП  
 Heterogeneity (Vague)=0.8655  
 95% CrI (0.0635–1.88)



**O.R. (95% Cr.I.)**

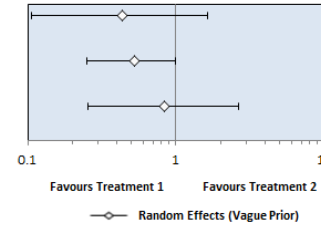
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.57 (0.12 – 2.05)	ВВАП	
0.41 (0.03 – 3.73)	0.70 (0.11 – 4.56)	ПАП

**В. Глубокие ИОХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 ВВАП versus ПАП  
 Heterogeneity (Vague)=0.4969  
 95% CrI (0.02365–1.442)



**O.R. (95% Cr.I.)**

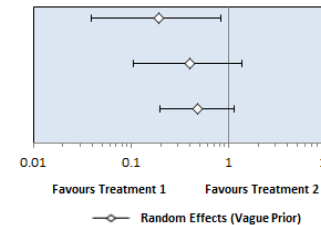
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.52 (0.25 – 1.00)	ВВАП	
0.43 (0.11 – 1.63)	0.83 (0.25 – 2.66)	ПАП

**Г. Органо-пространственные ИОХВ**

**Treatment 1 vs. Treatment 2**

ПАП+ВВАП versus ПАП  
 ВВАП versus ПАП  
 ПАП+ВВАП versus ВВАП  
 Heterogeneity (Vague)=0.3727  
 95% CrI (0.01094–1.517)



**O.R. (95% Cr.I.)**

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

ПАП+ВВАП		
0.48 (0.20 – 1.14)	ВВАП	
0.19 (0.04 – 0.83)	0.40 (0.10 – 1.37)	ПАП

**Д. Частота несостоятельности анастомоза**

Рисунок 1. Сетевой метаанализ сравнивающий, три схемы антибиотикопрофилактики

При выполнении сетевого метаанализа данных было выявлено, что комбинированное применение пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики статистически значимо

снижает общую частоту ИОХВ, по отношению как к внутривенной (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38-0,74;  $p < 0,0001$ ), так и к пероральной (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,09-0,83) в монорежимах. Также комбинированное использование антибиотиков снижало частоту несостоятельности анастомоза более чем в 5 раз, чем при ПАП в монорежиме (ОШ=0,19; 95% ДИ 0,04-0,83), и более чем в два раза, чем при монорежиме ВВАП (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86;  $p=0,02$ ) (Рисунок 1).

Качество исследований, включенных в сетевой метаанализ, оценено в соответствии с Cochrane risk of bias checklis. Во всех исследованиях критерии методики выполнения рандомизации, распределения больных и полноценности предоставления результатов, ослепления исследователей и исполнителей имели высокий риск предвзятости, что могло вызвать серьезное смещение в результатах. Учитывая этот факт, и то, что во всех исследованиях включенных в сетевой метаанализ все пациенты были оперированы по поводу патологии как прямой, так и ободочной кишки, а при операциях на прямой кишке частота ИОХВ значительно выше чем на ободочной, на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) было выполнено рандомизированное контролируемое исследование эффективности пероральной антибиотикопрофилактики при резекции прямой кишки.

#### **Материалы и методы**

С 11 ноября 2017 г по 1 марта 2019 года в исследование включено 150 пациентов, которые рандомизированы в две группы: 75 – в группу пероральной в сочетании с внутривенной антибиотикопрофилактикой, 75 – в контрольную группу с проведением стандартной внутривенной антибиотикопрофилактики. В связи с назначением по различным причинам антибактериальной терапии с первого дня после операции из исследования было исключено 33 пациента: 18 из основной группы, 15 из контрольной группы. Также был исключен 1 пациент из контрольной группы в связи с расширением объема операции (резекция печени). В итоге в исследование вошло 116 пациентов: 57 в группу пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики и 59 в контрольную группу стандартной внутривенной антибиотикопрофилактики.

В обеих группах пациентам проводилась стандартная предоперационная подготовка: механическая подготовка кишечника раствором полиэтиленгликоля с началом приема препарата в 16.00 накануне операции и внутривенное введение цефалоспорины III поколения за 30-90 минут до кожного разреза.

В основной группе вышеуказанная подготовка дополнялась трехкратным пероральным приемом 500 мг метронидазола и 500 мг эритромицина после начала механической подготовки кишечника в 17.00, 20.00 и 23.00 (Рисунок 2).



Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной группы

	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=59)	p
Пол М/Ж	24/33(42%)	31/28(52%)	0,26
Возраст (Ме, квартили)	65(59;66)	64(59;70)	0,3
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) (Ме, квартили)	26,7(23;29)	25,3(23;28)	0,6
Степень анестезиологического риска (ASA):			0,6
I	15(26%)	12(21%)	
II	31(54%)	32(54%)	
III	11(19%)	14(24%)	
IV	0(0%)	1(2%)	
Сахарный диабет:			
Компенсированный	6(10%)	1(2%)	0,06
Стадия субкомпенсации	3(6%)	1(2%)	0,3
Декомпенсированный	1(2%)	1(2%)	0,7
Глюкоза крови до операции (ммоль/л)	6(5;6,5)	6(5;6)	0,3
Гемоглобин (г/л) (Ме, квартили)	132(120;141)	127(120;141)	0,7
Общий белок (г/л) (Ме, квартили)	72(67;76)	70(65;74)	0,2
Альбумин (г/л) (Ме, квартили)	43(40;46)	42(38;44)	0,2
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л) (Ме, квартили)	6,1(4,5;7,7)	6,4(5,4;8,0)	0,3
Лимфоциты % (Ме, квартили)	25(18;31)	24(20;31)	0,8
Нейтрофилы % (Ме, квартили)	65(59;73)	66(58;72)	0,9
Нейтрофильно-лейкоцитарное отношение (Ме, квартили)	2,7(1,9;4,0)	2,7(1,8;3,5)	0,8
Наличие в анамнезе операций на органах брюшной полости	7(12%)	5(8%)	0,4
Предоперационная ХЛТ	14(25%)	13(22%)	0,5
Гистологическое строение опухоли:			
Аденокарцинома	52(90%)	57(96%)	0,7
Тубуловорсинчатая аденома	3(6%)	1(2%)	
Рак анального канала	2(4%)	1(2%)	
Стадия рака:			
I	14(28%)	23(40%)	0,3
II	18(31%)	10(17%)	
III	21(37%)	23(39%)	
IV	1(2%)	2(4%)	
T1	3(5%)	9(15%)	0,11
T2	12(21%)	15(25%)	
T3	30(52%)	20(33%)	
T4	6(10%)	11(18%)	
N0	35(61%)	35(59%)	
N1	12(21%)	13(22%)	
N2	10(17%)	11(18%)	
M0	56(98%)	57(96%)	0,5
M1	1(2%)	2(4%)	

В конце операции, непосредственно перед ушиванием лапаротомной раны, у всех больных брались посевы с брюшины мочевого пузыря, для оценки степени бактериальной обсемененности брюшной полости и установления характера микрофлоры.

Диагноз инфекционного осложнения области хирургического вмешательства устанавливался оперирующим хирургом, лечащим врачом или исследователем в соответствии с критериями Mangram и соавт. (Mangram A.J. et al., 1999).

Обе группы были сопоставимы по антропометрическим и лабораторным показателям, наличию сопутствующих заболеваний, степени анестезиологического риска, наличию в анамнезе операций на брюшной полости и адъювантной лучевой терапии, стадии заболевания и гистологическому строению опухоли (Таблица 1).

Также не было статистически значимых различий между контрольной и основной группами в объеме и продолжительности оперативного вмешательства на прямой кишке, типу анастомоза, частоте выполнения обструктивных операций, виду превентивной стомы и выполнению резекции соседних органов (Таблица 1).

У 49% пациентов в основной и 51% в контрольной группе оперативное вмешательство выполнялось лапароскопически ( $p=0,7$ ). Характер оперативного вмешательства на прямой кишке: передняя резекция, низкая передняя резекция, брюшно-анальная резекция прямой кишки и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Обе группы были однородны по характеру выполненных операций. При необходимости превентивной стомы как правило формировалась двуствольная илеостома (39 в основной и 43 в контрольной), и лишь у 2 пациентов была сформирована двуствольная трансверзостома, оба из контрольной группы ( $p=0,4$ ). Комбинированные операции с резекцией соседних органов по поводу местнораспространенных опухолей выполнялись в 7 случаях в основной и в 6 наблюдениях в контрольной группе ( $p=0,4$ ) (Таблица 1).

### **Результаты исследования**

Общая частота ИОХВ среди всех пациентов вошедших в исследование составила 16/150 (10,5%). Общая частота ИОХВ в основной группе была 2/57 (3,5%), в то время как в контрольной группе она была статистически значимо выше и составила 12/59 (22%) ( $p=0,002$ ), что говорит о эффективности методики комбинированной пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики (Таблица 2).

Далее была проанализирована структура ИОХВ в зависимости от уровня поражения. В основной группе не было пациентов с поверхностными ИОХВ, в то время как в контрольной они возникли у 5 из 59 больных (8,6%) ( $p=0,03$ ), что говорит о выраженном снижении частоты раневой инфекции при использовании сочетанной антибиотикопрофилактики. Также наблюдалось статистически достоверное снижение частоты органо-пространственных ИОХВ

при применении пероральных и внутривенных антибактериальных препаратов. В основной группе частота органо-пространственных ИОХВ составила 2/57 (3,5%) против 9/59 (15,2%) ( $p=0,03$ ). Не было статистически значимых различий в частоте глубоких ИОХВ: в основной группе их не было выявлено, в контрольной они возникли у 1 из 59 больных (2%) ( $p=0,5$ ) (Таблица 2).

Далее была выполнена оценка частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза. Следует отметить, что в основной группе анастомоз был сформирован у 46 пациентов (42 – аппаратный колоректальный, 4 – ручной колоанальный). В контрольной группе анастомоз был сформирован в 53 случаях (42 – аппаратный, 11 – ручной). Частота несостоятельности анастомоза в основной группе составила 2/46 (3,5%), что было в три раза ниже чем в группе без приема пероральных антибактериальных препаратов 8/53 (16%), однако статистической достоверности не было получено ( $p=0,1$ ) (Таблица 2).

Таблица 2

Частота и локализация ИОХВ, а также длительность послеоперационного койко-дня

	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=59)	p
Общая частота ИОХВ	2(3,5%)	13(22%)	0,002
Структура ИОХВ:			
Поверхностные ИОХВ	0(0%)	5(8,6%)	0,03
Глубокие ИОХВ	0(0%)	1(2%)	0,5
Органо-пространственные ИОХВ	2(3,5%)	9(15,2%)	0,03
Несостоятельность анастомоза	2/46* (4,3%)	8/53* (15%)	0,1
Послеоперационный койко-день	8(7;11)	8(7;11)	0,8

\* Количество пациентов, которым был сформирован анастомоз.

Была выполнена оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo (Clavien P.A. et al., 2009). В двух случаях возникновения инфекционных осложнений у пациентов в группе приема пероральных антибактериальных препаратов была выявлена клинически выраженная несостоятельность аппаратного колоректального анастомоза. Лечение в обоих случаях ограничилось проведением консервативных мероприятий – назначением антибактериальных препаратов и проведением дезинтоксикационной терапии (II ст. по Clavien-Dindo).

В контрольной группе у 5 пациентов возникла раневая инфекция, у четырех из них потребовалось назначение антибактериальных препаратов и проведение дезинтоксикационной терапии (II ст. по Clavien-Dindo), а у одного пациента лечение ограничилось регулярными перевязками и санацией раны растворами антисептиков (I ст. по Clavien-Dindo). У одного пациента контрольной группы возникло глубокое ИОХВ – флегмона передней брюшной стенки, потребовавшая повторной операции под общим обезболиванием (IIIa ст. по Clavien-Dindo).

Также в контрольной группе у 9 пациентов возникло органо-пространственное ИОХВ, в восьми случаях это была несостоятельность анастомоза, в одном абсцесс в полости малого таза. Один пациент с несостоятельностью анастомоза с явлениями сепсиса и полиорганной недостаточности повторно был оперирован под общим обезболиванием (IV ст. по Clavien-Dindo). В остальных 8 случаях проводилась антибактериальная и дезинтоксикационная терапия (II ст. по Clavien-Dindo).

Таким образом, частота послеоперационных осложнений, соответствовавших II степени по Clavien-Dindo, была статистически значимо ниже в группе с пероральной антибиотикопрофилактикой и составила 2/57 (4%) против 10/59 (19%) в контрольной ( $p=0,03$ ). Статистически достоверных различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений I, II и III степени по Clavien-Dindo не было выявлено. Летальных случаев в обеих группах не было.

Определение бактериальной обсемененности и установление характеристик микроорганизмов брюшной полости в конце операции выполнялось у 68 пациентов в основной группе и у 61 больного в контрольной. Патогенные микроорганизмы были обнаружены у 48 из 68 (70%) пациентов в основной группе и у 39 из 61 (63%) в контрольной ( $p=0,5$ ). Статистически значимых различий по видам обнаруженных микроорганизмов не было. Они были представлены грамположительными – *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Aerococcus* spp., грамотрицательными – *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. и анаэробными микроорганизмами – *Clostridium* spp., *Bacillus* spp. (Таблица 3).

Таблица 3

Микроорганизмы, обнаруженные при взятии мазка из брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны

Вид возбудителя	Основная группа (n=75*)	Контр. группа (n=75*)
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	3(4%)	5(6%)
<i>Aerococcus viridans</i>	0(0%)	1(1%)
<i>Bacillus cereus</i>	2(3%)	1(1%)
<i>Clostridium</i> spp.	2(3%)	1(1%)
<i>Enterococcus</i> spp.	5(7%)	4(5%)
<i>Escherichia coli</i>	4(6%)	8(10%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(1%)	1(1%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	2(3%)	1(1%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	23(32%)	20(24%)
<i>Streptococcus</i> spp.	4(6%)	1(1%)
Нет роста	20(29%)	22(26%)

\* Учтены все пациенты, изначально включенные в исследование (150)

При микробиологическом исследовании посевов из области патологического очага у пациентов с ИОХВ микроорганизмы в основной группе в обоих случаях были представлены

грамположительными кокками (*Streptococcus equorum*, *Staphylococcus epidermidis*). В контрольной группе возбудителями выделенными в области патологического очага большей частью были грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) а также грамположительными кокками (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*).

При наличии ИОХВ в 3 случаях (все больные контрольной группы) микроорганизмы определявшиеся в области патологического очага совпадали с теми которые высевались из брюшной полости в конце оперативного вмешательства. Данный факт может служить доказательством этиологической значимости микроорганизмов, определяющихся в брюшной полости к концу оперативного вмешательства, в развитии инфекционного процесса.

При унивариантном анализе факторов риска мужской пол (ОШ: 3,38, 95% ДИ: 1,03-11,0,  $p=0,04$ ) и степень обсемененности брюшной полости (ОШ: 2,0, 95% ДИ: 1,2-3,2,  $p=0,003$ ), которая определялась при микробиологическом исследовании мазка с брюшины мочевого пузыря, бравшегося в конце операции перед ушиванием лапаротомной раны, были связаны с повышенным риском возникновения ИОХВ. Прием пероральных антибактериальных препаратов до операции в свою очередь был связан с выраженным снижением частоты ИОХВ (ОШ: 0,11, 95% ДИ: 0,03-0,54,  $p=0,006$ ) (Таблица 4).

Таблица 4

Унивариантный анализ факторов риска

Факторы риска	ОШ 95% ДИ	p
Пол:		
Женский	1	
Мужской	3,38(1,03-11,0)	0,04
Полостные операции в анамнезе:		
Нет	1	
Есть	0,45(0,05-3,6)	0,5
Пероральная антибиотикопрофилактика:		
Нет	1	
Есть	0,11(0,03-0,54)	0,006
Стадия заболевания:		
I	1	
II	1,3(0,3-5,04)	0,6
III	1,1(0,3-4,1)	0,9
Предоперационная ХЛГ	1,2(0,5-3,4)	0,6
Степень анестезиологического риска:		
ASA 1	1,05(0,3-3,7)	0,9
ASA 2	1	
ASA 3	1,1(0,3-4,1)	0,8
Сахарный диабет субкомпенсированный:		
Нет	1	
Есть	2,8(0,28-29,5)	0,4
Возраст	1,04(1,0-1,1)	0,2



ИМТ	1,0(0,9-1,06)	0,7
Альбумин до операции	0,9 (0,8-1,06)	0,3
Гемоглобин до операции	1,01(0,98-1,04)	0,5
Дни до операции	0,9(0,6-1,2)	0,4
Лейкоциты до операции	1,1(0,9-1,3)	0,2
Лимфоциты до операции	1,0(0,9-1,04)	0,6
Нейтрофилы до операции	1,02(0,9-1,07)	0,4
Нейтрофильно-лейкоцитарное отношение до операции	1,04(0,9-1,2)	0,5
Общий белок до операции	0,9 (0,9-1,02)	0,2
Глюкоза крови до операции	1,1(0,7-1,5)	0,7
Антибиотикотерапия (с первого дня после операции):		
Нет	1	
Да	0,6(0,2-2,8)	0,5
Обсемененность брюшной полости	2,0(1,2-3,2)	0,003
Тип операции:		
Открытая	1	
Лапароскопическая	0,5(0,2-1,4)	0,2
Вид анастомоза:		
Ручной колоанальный анастомоз	1	
Аппаратный колоректальный анастомоз	1,2(0,25-5,8)	0,8
Вид превентивной стомы:		
Без стомы	1	
Двуствольная илеостома	2,2(0,2-18)	0,4
Двуствольная колостома	4,6(0,22-97)	0,9
Характер операции:		
Передняя резекция	1	
Низкая передняя резекция	1,8(0,4-7)	0,3
Брюшно-анальная резекция	0,9(0,2-6,4)	0,9
Резекция соседних органов:		
Нет	1	
Есть	7,4(0,4-125)	0,1

Факторы, ассоциированные с пациентом, такие как наличие ранее перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости в анамнезе, стадия заболевания, степень анестезиологического риска, возраст, уровень гемоглобина и альбумина до операции, уровень лейкоцитов и лимфоцитов до операции, сахарный диабет статистически значимо не влияли на частоту развития ИОХВ. Также не было статистически значимого влияния характеристик оперативного вмешательства: лапароскопический или открытый доступ, формирование анастомоза и его тип (аппаратный, ручной), характер оперативного вмешательства, выполнение комбинированных операций с резекцией соседних органов, формирование превентивной стомы и ее тип. При унивариантном анализе также не было выявлено влияния назначения системных антибиотиков с первого дня после операции на частоту развития ИОХВ (ОШ: 0,6, 95% ДИ: 0,2 2,8,  $p=0,05$ ) (Таблица 4).

Обсемененность брюшной полости, представленная непрерывными данными (количеством КОЕ в 1 мл), приведена к бинарному значению с помощью ROC-кривой. Площадь под кривой при ROC-анализе составила 0,83 (95% ДИ: 0,73 0,93,  $p=0,02$ ) для обсемененности брюшной полости большей или равной  $10^5$  КОЕ/мл.

При многофакторном анализе влияние мужского пола на частоту ИОХВ не подтвердилось (ОШ: 1,6, 95% ДИ: 0,38 6,9) ( $p=0,5$ ). Пероральная антибиотикопрофилактика связана со статистически значимым снижением частоты ИОХВ (ОШ: 0,15, 95% ДИ: 0,03 0,8,  $p=0,02$ ). Выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл связано с выраженным увеличением риска возникновения ИОХВ (ОШ: 17,9, 95% ДИ: 2,1 150,  $p=0,008$ ) (Таблица 5).

Таблица 5

## Многофакторный анализ

Факторы риска	ОШ 95% ДИ	p
Пол:		
Женский	1	
Мужской	1,6(0,38-6,9)	0,5
Пероральная антибиотикопрофилактика:		
Нет	1	
Есть	0,15(0,03-0,8)	0,02
Обсемененность брюшной полости в конце операции больше или равная $10^5$ КОЕ/мл		
Нет	1	
Да	17,9(2,1-150)	0,008

Далее была создана модель для определения вероятности развития ИОХВ при помощи пошагового анализа всех факторов вне зависимости от их статистической значимости. В модель вошли два фактора: пероральная антибиотикопрофилактика и обсемененность брюшной полости в конце операции.

Модель представлена уравнением:

$$- 1,8803 - 1,9634 * A^* + 1,2489 * B^{**}$$

\*А – применение пероральной антибиотикопрофилактики

\*В – выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл

Таким образом, вероятность возникновения ИОХВ наиболее высока при выявлении патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл и отсутствии пероральной антибиотикопрофилактики и составляет 34,5%. В свою очередь при концентрации

микроорганизмов менее  $10^5$  КОЕ/мл и выполнении пероральной антибиотикопрофилактики вероятность развития ИОХВ наименьшая и составляет 2,1%.

Выявление независимого фактора риска - выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл, также является доказательством этиологической значимости микроорганизмов, определяющихся в брюшной полости к концу оперативного вмешательства, в развитии инфекционного процесса.

Таким образом, в результате проведенного нами рандомизированного исследования была доказана эффективность применения комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении общей частоты ИОХВ при резекции прямой кишки. Также было выявлено статистически значимое снижение поверхностных и органо-пространственных ИОХВ при комбинированном антибиотикопрофилактике. Совпадение в 3 случаях (все больные контрольной группы) микроорганизмов определявшиеся в конце операции с теми, которые высевались в области патологического очага, косвенно свидетельствуют об этиологической значимости микроорганизмов, источником которых служит просвет толстой кишки.

## Выводы

1. При сетевом метаанализе опубликованных данных выявлено: комбинированное применение пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики статистически значимо снижает общую частоту ИОХВ, по сравнению как с внутривенной (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38 0,74;  $p < 0,0001$ ), так и с пероральной (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,09-0,83) профилактикой в монорежимах. Также комбинированное использование антибиотиков снижало частоту несостоятельности анастомоза более чем в 5 раз, чем при ПАП в монорежиме (ОШ=0,19; 95% ДИ 0,04-0,83), и более чем в два раза, чем при монорежиме ВВАП (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86;  $p=0,02$ ).

2. Микроорганизмы выделенные из очага воспаления в группе комбинированной пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики были представлены грамположительными кокками (*Streptococcus equorum*, *Staphylococcus epidermidis*). В группе внутривенной антибиотикопрофилактики в монорежиме возбудителями, выделенными из области патологического очага, большей частью были грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), а также грамположительные кокки (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*).

3. Применение комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики при резекции прямой кишки снижает общую частоту ИОХВ с 22% до 3,5% ( $p=0,002$ ), в том числе поверхностных с 8,6% до 0% ( $p=0,03$ ) и органо-пространственных ИОХВ с 15,2% до 3,5% ( $p=0,03$ ) в сравнении с применением внутривенной в монорежиме.

4. При многофакторном анализе независимым фактором риска развития ИОХВ при резекции прямой кишки является выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости перед ушиванием лапаротомной раны в концентрации равной или более  $10^5$  КОЕ/мл (ОШ: 17,9, 95% ДИ: 2,1 150,  $p=0,008$ ). Пероральная антибиотикопрофилактика служит фактором снижения риска развития ИОХВ (ОШ: 0,15, 95% ДИ: 0,03 0,8,  $p=0,02$ )

5. Разработанная на основе данных, полученных при мультивариантном анализе модели логистической регрессии, прогностическая шкала определения вероятности развития ИОХВ, позволяет установить, что при обсеменности брюшной полости в конце операции  $\geq 10^5$  КОЕ/м и отсутствии пероральной антибиотикопрофилактики, вероятность возникновения воспалительных осложнений составляет 34,5%; при обсеменности  $\geq 10^5$  КОЕ/мл и проведении пероральной антибиотикопрофилактики – 13,98%; при обсеменности  $< 10^5$  КОЕ/мл и отсутствии пероральной антибиотикопрофилактики – 7,36%; при обсеменности  $< 10^5$  КОЕ/мл и проведении пероральной антибиотикопрофилактики – 2,1%.

### **Практические рекомендации**

1. Перед операциями на прямой кишке оправдано выполнение механической подготовки кишечника на фоне приема пероральных антибактериальных препаратов накануне операции в сочетании со стандартной внутривенной антибиотикопрофилактикой.

2. Пероральный прием антибактериальных препаратов в комбинации с внутривенной антибиотикопрофилактикой может использоваться как эффективный и доступный метод профилактики инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства при резекции прямой кишки, в силу большей эффективности по сравнению с только внутривенным введением антибиотиков.

3. В качестве пероральной антибиотикопрофилактики целесообразно применять комбинацию двух препаратов: эритромицин и метронидазол.

**Список используемых сокращений**

АД – артериальное давление

АБ – антибиотик

БАР – брюшно-анальная резекция прямой кишки

ВВАП – внутривенная антибиотикопрофилактика

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекция в области хирургического вмешательства

КОЕ – колониеобразующие единиц

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ПАП – пероральная антибиотикопрофилактика

ПК – прямая кишка

РЭА – раково-эмбриональный антиген

МПК – механическая подготовка кишки

Me - медиана

НА – несостоятельность анастомоза

ЧДД – частота дыхательных движений

ASA – американское общество анестезиологов

**Список работ опубликованных по теме диссертации**

1. Шельгин Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ) / Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г. // Колопроктология, 2018. - № 3 (65). - С. 103-114.

2. Шельгин Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений при резекции прямой кишки: проспективное рандомизированное исследование / Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г., Сухина М.А. // Колопроктология, 2019. - № 1 (67). - С. 74-81.

3. Shelygin Y.A. Randomized controlled trial of antibiotic prophylaxis in rectal cancer surgery: oral with intravenous versus intravenous antibiotics. / Rybakov E.G., Nagudov M.A., Suhina M.A. // Colorectal Disease, 2019. - №21(S3) – P 6-18