

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Нагудов Марат Алексеевич

**Антибиотикопрофилактика
инфекционных осложнений
после резекции прямой
КИШКИ**

14.01.17 - Хирургия

14.01.12 - Онкология

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Научные руководители:
профессор РАН, доктор
медицинских наук
Е.Г. Рыбаков
доктор медицинских наук
В.Н.Кашников

Москва – 2020

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Эпидемиология и факторы риска развития ИОХВ.....	12
1.2 Этиология ИОХВ	13
1.3 Методы профилактики ИОХВ в колоректальной хирургии.....	14
1.3.1 Механическая подготовка кишечника	14
1.3.2 Внутривенная антибиотикопрофилактика	15
1.3.3 Пероральная антибиотикопрофилактика.....	15
1.4 Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии	16
1.4.1 Материалы и методы	16
1.4.2 Результаты поиска.....	17
1.4.3 Результаты.....	19
1.4.4 Заключение	37
1.4.5 Выводы	37
1.5 Резюме	38
Глава 2. Пациенты и методы.....	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2 Расчет объема выборки.....	40
2.4 Схема приема антибактериальных препаратов и диагностики ИОХВ	42
2.5 Характеристики предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения пациентов.....	44
2.6 Характеристики пациентов	46
2.7 Классификация ИОХВ.....	53

2.8 Выбор препаратов для пероральной антибиотикопрофилактики и времени их приема.....	55
2.8 Статистическая обработка результатов	56
2.9 Характеристика методов исследования	57
2.10 Резюме	59
Глава 3. Результаты исследования	60
3.1 Частота и структура ИОХВ.....	60
3.2 Оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo	61
3.3 Результаты микробиологического исследования	63
3.4 Факторы риска развития ИОХВ.....	66
3.4 Резюме	86
Заключение	87
Выводы	96
Практические рекомендации.....	98

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

Введение

Инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ) – наиболее часто встречающееся осложнение в колоректальной хирургии [5–7]. 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% [1, 10, 19, 24, 25, 29, 34, 36, 49, 57, 59, 62, 65, 68].

Основным этиологическим фактором развития ИОХВ в колоректальной хирургии является кишечная микрофлора, что можно считать отличительной особенностью оперативных вмешательств данной локализации [55]. 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 [56], эффективность которой была доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях, а также в мета-анализе Nelson et al. [29, 61]. 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 [12]. 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 [15, 62].

Первые исследования, посвященные пероральной антибиотикопрофилактике в колоректальной хирургии, появились еще в 1978 году [11, 19, 58, 78]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, результаты варьировали от полного отсутствия эффективности до выраженного снижения частоты инфекционных осложнений [9]. 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 [31], 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.

Объект исследования

Больные раком прямой кишки, которым планируется резекция прямой кишки трансабдоминальным доступом.

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 резекции 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.

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.

Положения, выносимые на защиту

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.

Отсутствие пероральной антибиотикопрофилактики и выявление патогенных микроорганизмов в брюшной полости в конце операции являются независимыми факторами риска развития инфекционных осложнений при резекции прямой кишки.

Доклады и публикации

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:

1. Шельгин Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ) / 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. Rybakov E.G. Antibiotic prophylaxis in rectal cancer surgery: Oral with intravenous versus intravenous antibiotics. Preliminary results of randomized trial / Rybakov E.G., Nagudov M.A., Chernyshov S.V., Alekseev M.V., Kashnikov V.N. // Colorectal Disease, 2018. - V20 (S4) – P 76

Исследование зарегистрировано на сайте «www.clinicaltrials.gov», регистрационный номер NCT03436719.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 20 января 2020 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России). 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.

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.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия»

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.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Онкология»

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.

Личный вклад автора

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ 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 антибиотикопрофилактики. 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология и факторы риска развития ИОХВ

Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства являются одним из самых распространенных осложнений современной хирургии. После операций на толстой кишке общая частота развития ИОХВ составляет 9-24%, что значительно выше, чем при хирургических вмешательствах на других органах (2-9%) [2, 4, 28, 55].

Общепринятым в мировой литературе является определение предложенное Mangram и соавт., согласно которому инфекционное осложнение в области хирургического вмешательства это воспалительное осложнение, возникшее в течение 30 дней после оперативного вмешательства при условии отсутствия имплантата или не позднее 12 месяцев при его наличии, связанное с инвазивной процедурой. В зависимости от глубины поражения они подразделяются на поверхностные, глубокие и органо-пространственные [55].

Следует отметить, что частота развития ИОХВ в колоректальной хирургии также отличается в зависимости от оперируемого сегмента толстой кишки [31, 48, 69]. Так, в многоцентровом обсервационном проспективном когортном исследовании Gomila и соавт., результаты которого опубликованы в 2017г., проанализированы данные 3701 пациента после хирургического вмешательства на толстой кишке (1183 на прямой кишке и 2518 на ободочной). При этом было выявлено, что частота развития органо-пространственных ИОХВ при операциях на прямой кишке была статистически достоверно выше, чем на ободочной (11,5 % против 7,9%, $p < 0,001$) [31].

Проспективное исследование Konishi и соавт. (2006г.), включившее 556 пациентов после операций на толстой кишке (217 на прямой кишке и 339 на ободочной), выявило, что частота развития поверхностных ИОХВ также выше после операций на прямой кишке – 18,0% против 9,4% ($p = 0,0033$) [48].

Факторы риска развития ИОХВ отличаются в зависимости от оперируемого отдела толстой кишки, а также от вида ИОХВ. Так, Gomila и соавт. (2017г) при

мультивариантном анализе модели логистической регрессии выявили только два независимых фактора риска развития органо-пространственных ИОХВ после операций на ободочной кишке – мужской пол (ОШ: 1,57, 95% ДИ: 1,14-2,15) и формирование кишечной стомы (ОШ: 2,56, 95% ДИ: 1,8-3,92). После операций на прямой кишке факторами риска развития органо-пространственных ИОХВ являлись, продолжительность операции более 135 минут (ОШ: 1,49, 95% ДИ: 1,03-2,15) и мужской пол (ОШ: 2,11, 95% ДИ: 1,34-3,31) [31].

В анализируемой работе Konishi и соавт. (2006г) при мультивариантном анализе модели логистической регрессии выявили факторы риска развития поверхностных ИОХВ. Для операций на ободочной кишке им оказалась только ликвидация кишечной стомы в процессе вмешательства (ОШ: 7,3, 95% ДИ: 2,7-20,0), в то же время для операций на прямой кишке факторами риска стали: прием стероидов до операции (ОШ: 3,7, 95% ДИ: 1,1-11,6), формирование кишечной стомы (ОШ: 4,9 95% ДИ: 2,3-10,9) и неoadьювантная лучевая терапия (ОШ: 2,8, 95% ДИ: 1,2-6,6) [48].

1.2 Этиология ИОХВ

Помимо наличия общих для всех хирургических вмешательств источников инфицирования (руки хирурга, кожа пациента и др.), операции на толстой кишке сопровождаются обсеменением кишечной микрофлорой, которая является основной причиной ИОХВ [55].

Reedy и соавт. (2006г) выявили, что при мобилизации толстой кишки происходят ишемия и травматизация тканей кишечной стенки, влекущие транслокацию патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococci spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*) в брюшную полость из просвета кишки еще до вскрытия просвета кишки, вызывающего в свою очередь, еще большее загрязнение брюшной полости [68].

Согласно результатам многоцентрового исследования Gomila и соавт. (2017г) в многоцентровом исследовании оказалось, что 62% инфекционных осложнений после операций на толстой кишке обусловлены грамотрицательными

микроорганизмами (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*), источником которых является просвет кишки [32].

1.3 Методы профилактики ИОХВ в колоректальной хирургии

Основным регулируемым фактором в патогенезе инфекционного процесса является бактериальная обсемененность просвета кишки и обусловленная этим контаминация области хирургического вмешательства [61]. Это объясняется невозможностью коррекции других факторов риска развития ИОХВ в колоректальной хирургии, таких как пол пациента, необходимый объем оперативного вмешательства, проведение неoadъювантной лучевой терапии [31, 48].

С целью уменьшения бактериальной обсемененности кишечника и снижения контаминации области хирургического вмешательства в настоящее время используются три основные методики: механическая подготовка кишечника, внутривенная и пероральная антибиотикопрофилактика.

1.3.1 Механическая подготовка кишечника

Механическая подготовка кишечника (МПК) уменьшает объем каловых масс в просвете кишки, тем самым снижая бактериальную обсемененность. На протяжении десятилетий МПК была обязательным компонентом подготовки к любому оперативному вмешательству на толстой кишке. Однако большинство рандомизированных клинических исследований оценивавших эффективность МПК в колоректальной хирургии, показало неэффективность данной методики [3, 14]. Так, по данным мета-анализа Rollins и соавт. МПК при операциях на ободочной кишке не влияет ни на частоту ИОХВ (ОШ: 0,99, 95% ДИ: 0,8-1,24), ни на частоту несостоятельности анастомоза (ОШ: 0,90, 95% ДИ: 0,74-1,1) [69]. При операциях на прямой кишке также не было выявлено статистически достоверного снижения частоты ИОХВ (ОШ: 1,22, 95% ДИ: 0,82-1,81) и несостоятельности анастомоза (ОШ: 0,86, 95% ДИ: 0,61-1,15). Но малое количество исследований и большой разброс 95% доверительного интервала не позволяют однозначно судить об эффективности МПК в хирургии прямой кишки [69].

1.3.2 Внутривенная антибиотикопрофилактика

Согласно рекомендациям как Российского общества хирургов [1], так и Центра по контролю заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) [55] внутривенное введение антибиотиков до операции и в течение суток после вмешательства, является обязательным компонентом периоперационной подготовки в колоректальной хирургии, который снижает частоту возникновения ИОХВ на 40% [12].

В настоящее время исследования, посвященные внутривенной антибиотикопрофилактике (ВВАП) направлены на выявление препаратов или их комбинации, эффективных в отношении большей части условно-патогенной микрофлоры кишечника, а также времени и длительности их применения [21, 29, 39, 41, 61]. Основными препаратами, используемыми для системной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии, являются цефалоспорины II или III поколения. Продолжительность внутривенной антибиотикопрофилактики не должна превышать 24 часов. Короткий курс антибиотиков широкого спектра действия сводит к минимуму возможность возникновения антибиотикорезистентности и побочного действия препаратов, обеспечивая в то же время максимальную эффективность. Назначение антибактериальных препаратов через 24 часа после операции или пролонгация их профилактического введения более суток расценивается как проведение антибиотикотерапии [21, 29, 39, 61].

1.3.3 Пероральная антибиотикопрофилактика

Учитывая отсутствие доказанного влияния механической подготовки кишечника на частоту ИОХВ [69] и стандартизованный характер внутривенной антибиотикопрофилактики, в настоящее время особый интерес представляет применение пероральной антибиотикопрофилактики (ПАП) для снижения частоты ИОХВ.

Первые публикации, посвященные данной методике появились еще в 1978 г [11, 19, 58, 78]. Работы описывавшие применение пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии, условно можно разделить

на две группы: первая – исследования до 1990-х годов, были направлены на непосредственное сравнение пероральных и внутривенных антибиотиков в монорежимах [24, 36, 43, 46, 79]. С начала 90-х годов началось изучение влияния комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в сравнении с применением ВВАП в монорежиме [2, 3, 8, 17, 18, 26, 30, 32, 39, 43, 44, 55, 64, 66, 67]. Несмотря на большое количество исследований и долгую историю, данные о влиянии ПАП на частоту ИОХВ противоречивы: от отсутствия эффекта до выраженного снижения частоты ИОХВ [2, 6, 12, 16, 18, 22, 26, 30, 32, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 46, 50–52, 55, 56, 58, 63, 66, 67, 69, 73].

В связи с этим нами выполнен систематический обзор и сетевой мета-анализ всех доступных в настоящее время рандомизированных клинических исследований, посвященных пероральной антибиотикопрофилактике при операциях на толстой кишке, и оценка ее влияния на развитие ИОХВ.

1.4 Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии

1.4.1 Материалы и методы

Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ выполнены в соответствии с The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) [53]. Поиск литературы выполнялся в базе электронной литературы Medline, ограничений по дате публикаций не было. Поиск завершён 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. Дополнительно был выполнен поиск по библиографическим данным включенных исследований во время основного поиска для выявления пропущенных исследований. 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. Модель сравнения (случайная или фиксированная) выбирали после оценки значений Deviance information criterion (DIC), который рассчитывали на базе WinBUGS 1.6.1 [80]. Статистически значимыми признавали показатели при доверительном интервале, не пересекавшем значение 1,0 на графике.

1.4.2 Результаты поиска

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 мета-анализ включено 15 рандомизированных исследований: пять, сравнивающих ПАП и ВВАП, и 10 исследований, сравнивавших ПАП в комбинации с ВВАП с применением только ВВАП (Рисунок 1).



Рисунок 1. Блок-схема поиска литературы

Качество исследований, включенных в сетевой мета-анализ, оценено в соответствии с Cochrane risk of bias checklis [35] (Рисунок 2-Рисунок 3). Во всех исследованиях критерии методики выполнения рандомизации, распределения больных и полноценности предоставления результатов имели высокий риск предвзятости более, чем в половине случаев, что может вызывать настороженность в отношении объективности результатов исследований. Также критерии

ослепления исследователей и исполнителей только в 25% случаев имел низкий риск предвзятости, что могло вызвать серьезное смещение в результатах.

1.4.3 Результаты

Сравнение пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в монорежимах

Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ, сравнивающих пероральную и внутривенную антибиотикопрофилактику в монорежимах, приведены в таблицах 1-3.

При анализе данных в группах ПАП и ВВАП в монорежимах не было выявлено статистически достоверных различий общей частоты ИОХВ, а также в частоте органо-пространственных, поверхностных, глубоких ИОХВ (Рисунок 4, Рисунок 5). Частота возникновения несостоятельности анастомоза была в 2,3 (95% ДИ 1,03-5,06; $p=0,04$) раза выше при применении пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме (Рисунок 6).

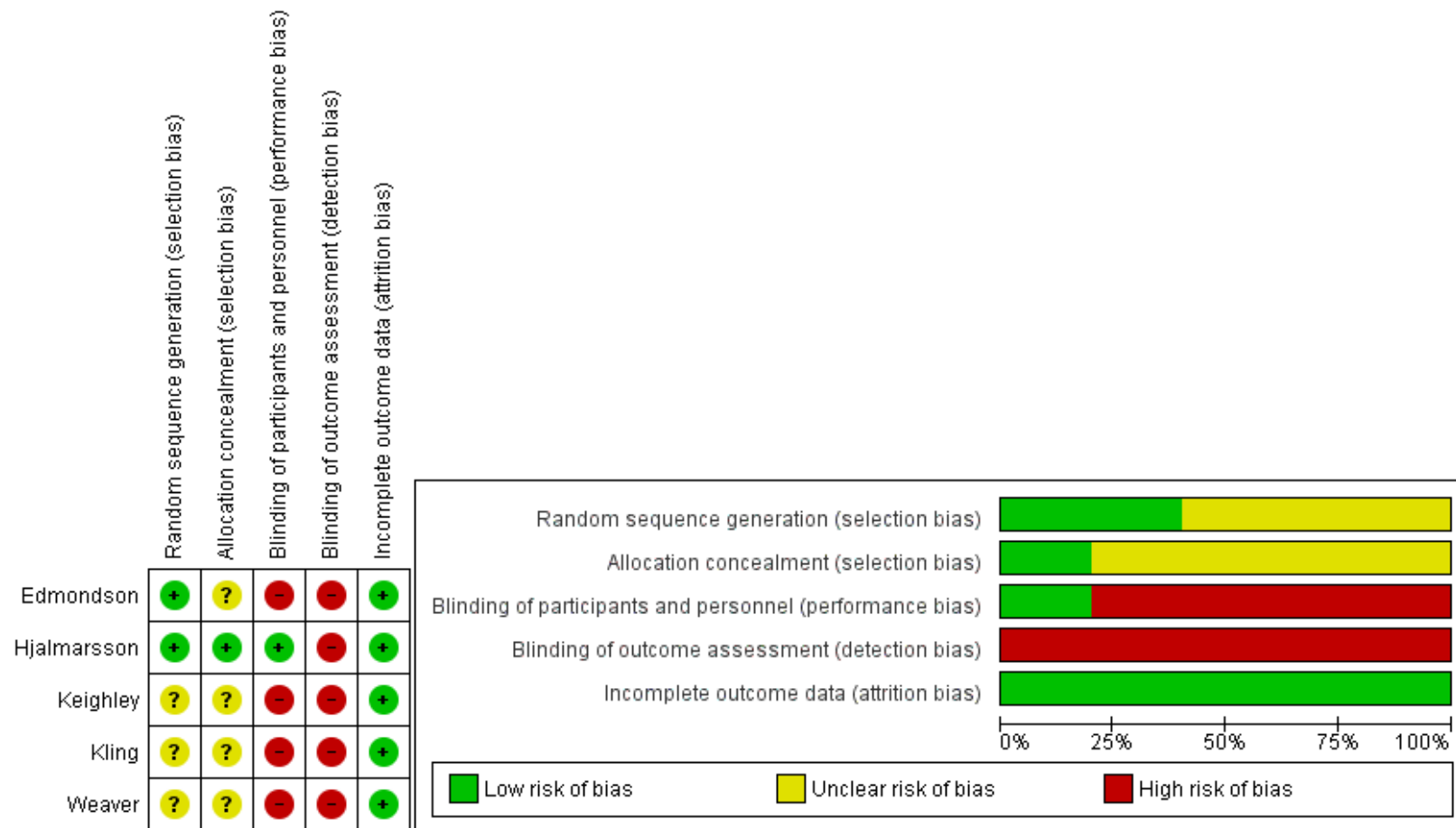


Рисунок 2. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП и ВВАП (диаграмма составлена при помощи программы Review Manager 5.3)

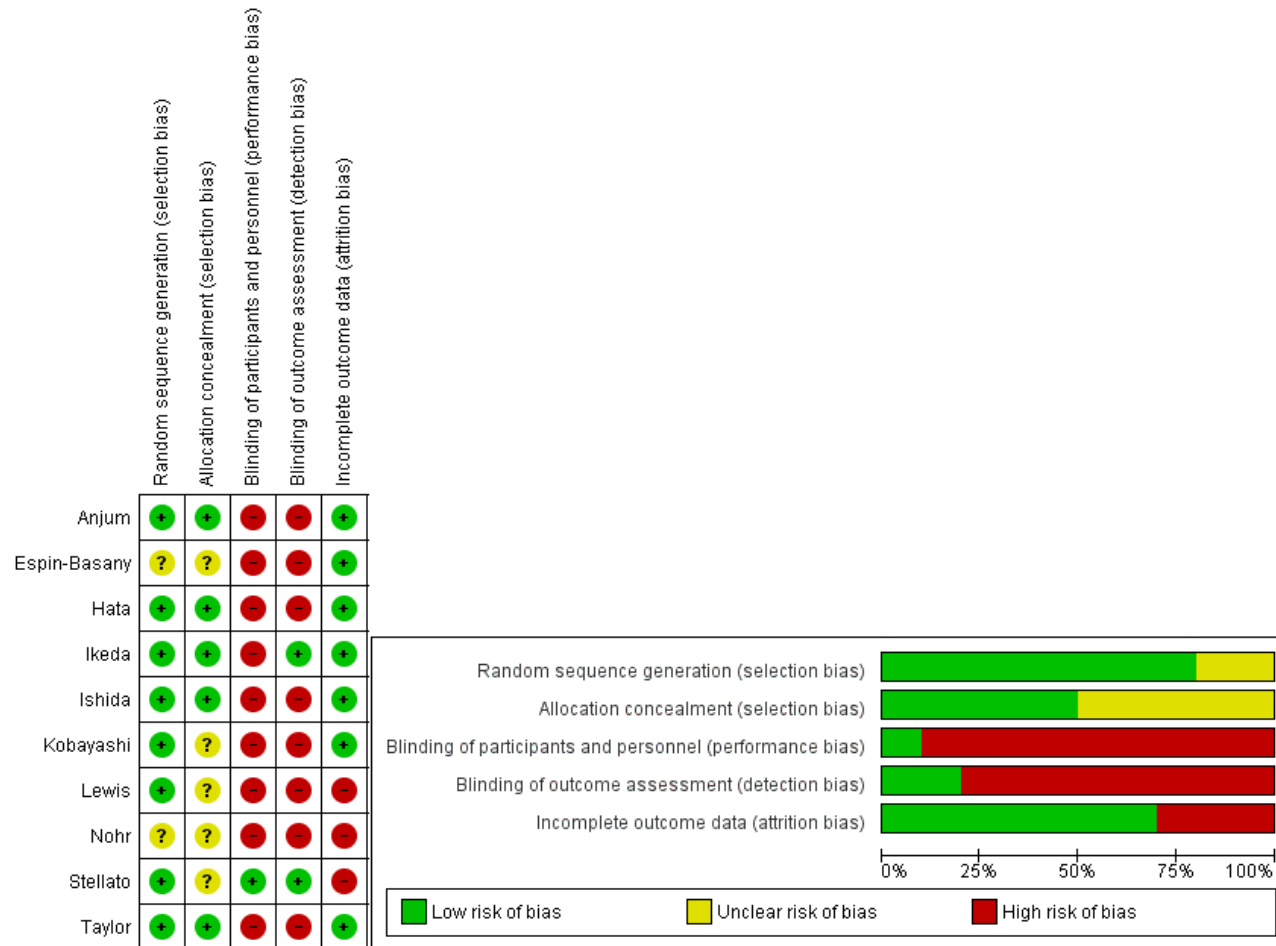


Рисунок 3. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП в комбинации ВВАП и применения только ВВАП (диаграмма составлена при помощи программы Review Manager 5.3)

Таблица 1

Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в монорежимах

Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее количество пациентов	Количество в группе ВВАП	Количество пациентов в группе с ПАП	Схема ПАБ	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Hjalmarsson и соавт.	2015	Швеция	Одноцентровое	Слепое	1073	540	533	Сульфаметаксозол 0,8г+триметоприм 0,16г+метронидазол 1,2г	Однократно за 2-7 часов до операции	В контр. группе	Цефалоспорины 2 поколения+ метронидазол 1,5 г	НД	НД
Kling и соавт.	1989	США	Одноцентровое	Нет	54	27	27	Неомицин 1,0г+Эритромицин 1,0г	13.00, 14.00, 23.00	В контр. группе	Метронид.1, 5г+Цефтриаксон 2,0г	В обеих группах	Сульфат магния+оч.клизмы
Weaver и соавт.	1986	Англия	Одноцентровое	Нет	60	29	31	Неомицин 1,0г+Эритромицин 1,0г	13.00, 14.00, 23.00	В контр. группе	Цефалоспорины 3 пок.+метронидазол	В обеих группах	НД
Edmonds и соавт.	1982	США	Одноцентровое	Нет	123	65	58	Неомицин 1,0г+Эритромицин 1,0г	13.00, 14.00, 23.00	В контр. группе	Цефалоридин 1,0г	В обеих группах	Сульфат магния+оч.клизмы
Keighley и соавт.	1979	Англия	Одноцентровое	Нет	93	46	47	Метонидазол 1200 мг 2 дня, Канамидин 3,0 г 3 дня	по схеме	В контр. группе	Метронидазол 0,5г вв, Канамицин 1,0 г вв	В обеих группах	НД

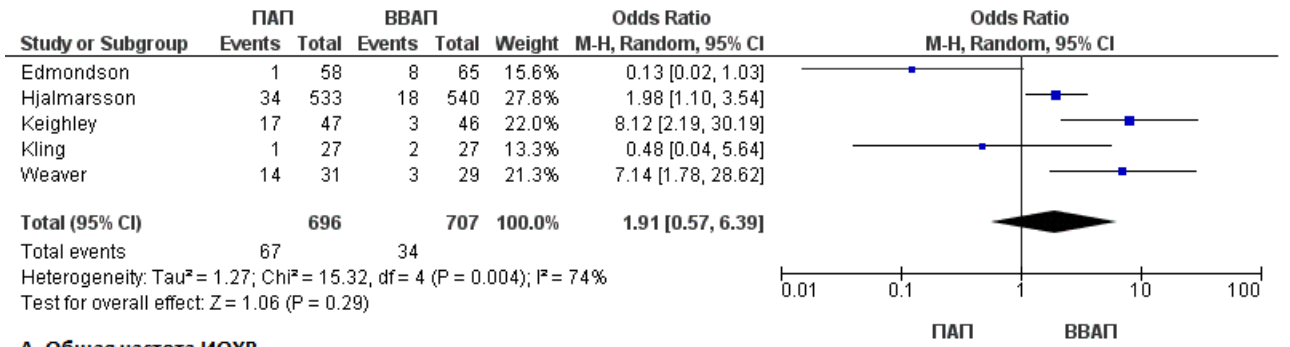
Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрфилактики в монорежимах

Автор	Операции по поводу:			Резекция ободочной кишки	Резекция прямой кишки	Общее количество ИОХВ в группе без ПАП	Общее количество ИОХВ в группе с ПАП
	Рак	Воспалительные заболевания кишечника	Дивертикулярная болезнь др.				
Hjalmarsson и соавт.	НД	НД	НД	398	27	18	34
Kling и соавт.	54	0	0	17	17	2	1
Weaver и соавт.	42	0	18	12	24	3	14
Edmondson и соавт.	49	6	68	НД	НД	8	1
Keighley и соавт.	93	0	0	25	48	3	17

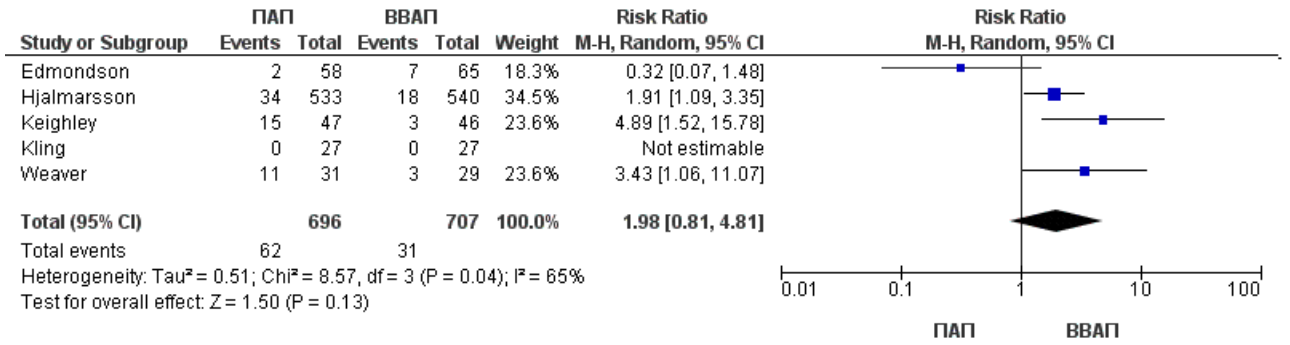
Таблица 3

Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в монорежимах

Автор	Количество поверхностных ИОХВ в группе без ПАП	Количество поверхностных ИОХВ в группе с ПАП	Количество глубоких ИОХВ в группе без ПАП	Количество глубоких ИОХВ в группе с ПАП	Количество органных ИОХВ в группе без ПАП	Количество органных ИОХВ в группе с ПАП	Количество НА в группе без ПАП	Количество НА в группе с ПАП	Количество <i>C. difficile</i> асс. колитов в группе без ПАП	Количество <i>C. difficile</i> асс. колитов в группе с ПАП	Смертность в группе без ПАП	Смертность в группе с ПАП
Hjalmarsson и соавт.	18	34	НД	НД	8	9	8	17	НД	НД	НД	НД
Kling и соавт.	0	0	2	1	0	0	НД	НД	НД	НД	0	0
Weaver и соавт.	3	11	1	4	0	1	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Edmondson и соавт.	7	2	0	0	1	0	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Keighley и соавт.	3	15	0	0	2	3	1	3	НД	НД	6	1

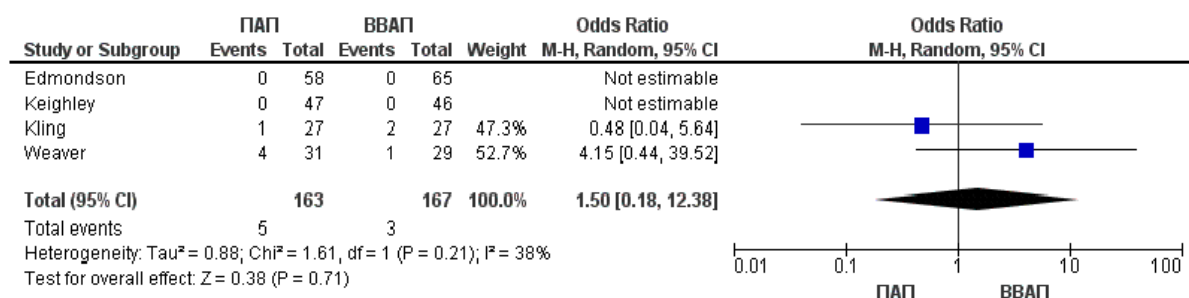


А. Общая частота ИОХВ

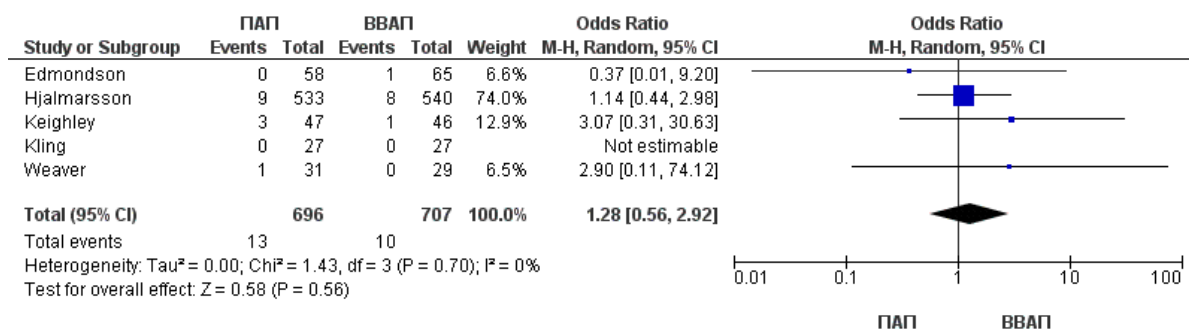


Б. Частота поверхностных ИОХВ

Рисунок 4. Сравнение ПАП и ВВАП в монорежимах: А. Общая частота ИОХВ, Б Частота поверхностных ИОХВ

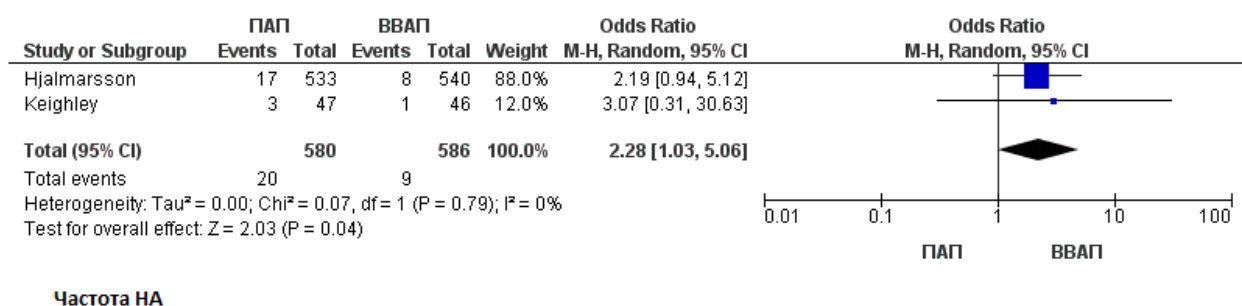


А. Частота глубоких ИОХВ



Б. Частота органо-пространственных ИОХВ

Рисунок 5. Сравнение ПАП и ВВАП в монорежимах: А. Частота глубоких ИОХВ, Г. Частота органо-пространственных ИОХВ



Частота НА

Рисунок 6. Сравнение ПАП и ВВАП в монорежимах: частота несостоятельности анастомоза

Сравнение комбинации ПАП и ВВАП с применением ВВАП в монорежиме

Характеристики исследований, сравнивающих комбинацию ПАП и ВВАП с использованием ВВАП в монорежиме, приведены в таблицах 4-6.

Общая частота развития ИОХВ при использовании комбинации ПАП и ВВАП была на 47% ниже, чем при использовании ВВАП в монорежиме (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38-0,74; $p<0,0001$) (Рисунок 7). Отношение шансов развития поверхностных ИОХВ также было ниже в группе с использованием комбинации ПАП и ВВАП в сравнении с применением ВВАП в монорежиме (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,42-0,81; $p=0,001$) (Рисунок 7), равно как и частота развития органо-пространственных ИОХВ (ОШ=0,58; 95% ДИ 0,34-0,97; $p=0,04$) (Рисунок 8). Также при использовании комбинации ПАП и ВВАП наблюдалось снижение частоты несостоятельности анастомоза более, чем в два раза (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86; $p=0,02$) (Рисунок 9).

Статистически значимых различий в частоте возникновения глубоких ИОХВ в обеих группах не было выявлено (Рисунок 8).

Также не было различий в летальности в обеих группах (Рисунок 9).

Характеристика исследований, оценивавших эффективность комбинации ПАП и ВВАП

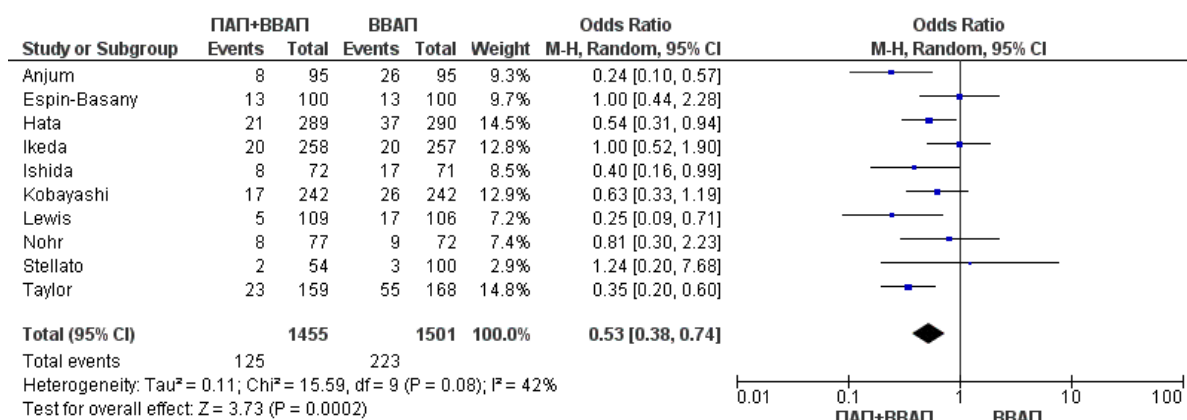
Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе без ПАП	Число пациентов в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Anjum и соавт.	2017	Китай	Одноцентровое	нет	190	95	95	Мет-л 400 мг+ левофлоксацин 200 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения+ Метронидазол	В обеих группах	Фосфат натрия
Hata и соавт.	2016	Япония	Многоцентровое	нет	579	290	289	Канамицин 1000мг+ Метронидазол 750 мг	за 13 и 9 часов до операции	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Фосфат натрия+сульфат магния
Ikeda и соавт.	2016	Япония	Одноцентровое	нет	515	257	258	Канамицин 1000мг+ Метронидазол 750 мг	15.00, 20.00	В обеих группах	Цефалоспорин 2 поколения	В обеих группах	Натрия пикосульфат+магния сульфат
Kobayashi и соавт.	2007	Япония	Многоцентровое	нет	484	242	242	Канамицин 1000мг+ Эритромицин 400 мг	14.00, 15.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорин 2 поколения	В обеих группах	Полиэтиленгликоль(с 10.00 до 14.00)
Espin-Basany и соавт.	2005	Испания	Одноцентровое	нет	200	100	100	Канамицин 1000мг+ Метронидазол 1000 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорин 2 поколения	В обеих группах	Натрия фосфат
Lewis и соавт.	2002	Канада	Одноцентровое	двойное	215	106	109	Неомицин+метронидазол	НД	В обеих группах	Амикацин+метронидазол	В обеих группах	НД

Характеристика исследований, оценивавших эффективность комбинации ПАП и ВВАП

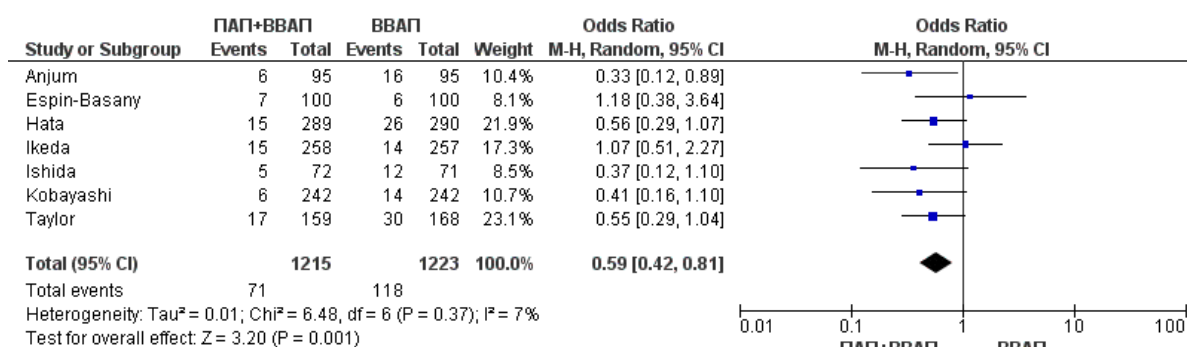
Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе без ПАП	Число пациентов в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Ishida и соавт.	2001	Япония	Одноцентровое	нет	143	71	72	Канамицин 500мг+Эритромицин 400мг	4-хкратно в течение 2-х дней	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Полиэтиленгликоль
Taylor и соавт.	1994	Шотландия	Многоцентровое	нет	327	168	159	Ципрофлоксацин 500 мг	2-хкратно за день до операции	В обеих группах	Полусинтетический пенициллин	В обеих группах	Натрия пикосульфат
Stellato и соавт.	1990	США	Одноцентровое	двойное	101	47	54	Неомицин+эритромицин	НД	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	НД
Nohr и соавт.	1990	Швеция	Одноцентровое	нет	149	72	77	Бицатрицин 250мг+неомицин 250 мг+метронидазол 500мг	три раза в день до операции	В обеих группах	1 гр.- фосфомицин 8г+метронидазол 500мг; 2 гр. ампициллин 1г	В обеих группах	НД

Характеристика исследований, оценивавших эффективность комбинации ПАП и ВВАП

Автор	Операции по поводу:			Резекция ободочной кишки	Резекция прямой кишки	Общее число ИОХВ в группе без ПАП	Общее число ИОХВ в группе с ПАП
	Рак	Воспалительные заболевания кишечника	Дивертикулярная болезнь и др.				
Анжун и соавт.	0	0	190	117	34	26	8
Ната и соавт.	579	0	0	372	203	37	21
Икеда и соавт.	515	0	0	155	101	20	20
Кобаяши и соавт.	484	0	0	241	243	26	17
Еспин-Басану и соавт.	171	3	26	115	61	13	13
Льюис и соавт.	НД	НД	НД	НД	НД	17	5
Ишида и соавт.	135	4	4	76	67	17	8
Тейлор и соавт.	259	15	53	93	НД	55	23
Стеллато и соавт.	НД	НД	НД	НД	НД	3	2
Ноги и соавт.	НД	НД	НД	НД	НД	9	8

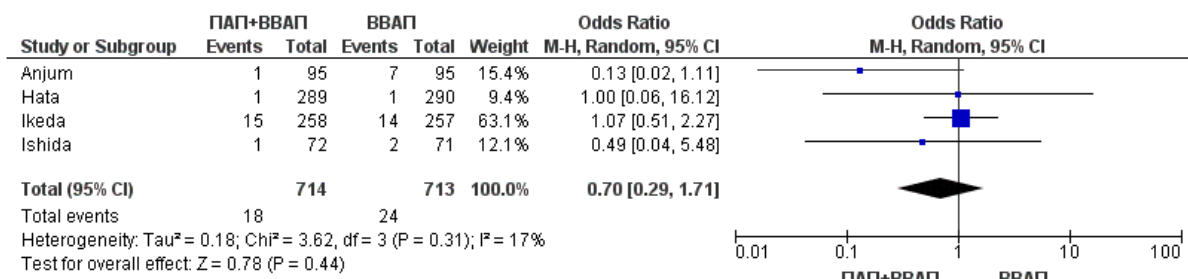


А. Общая частота ИОХВ

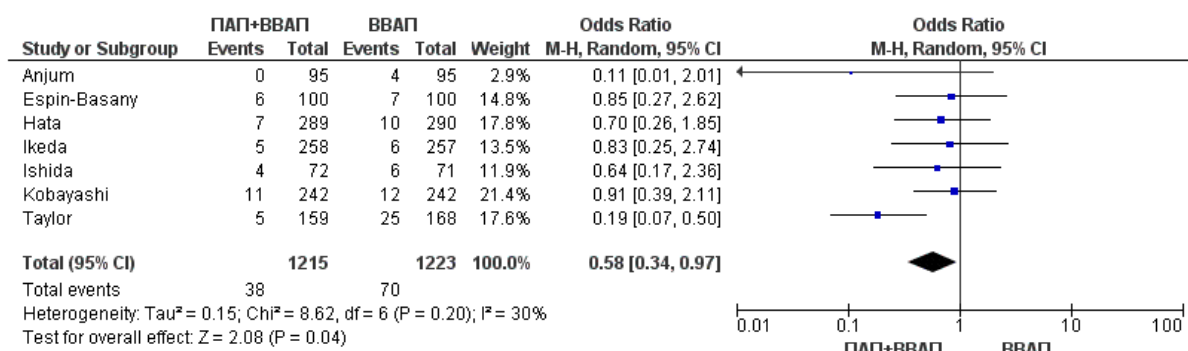


Б. Частота поверхностных ИОХВ

Рисунок 7. Сравнение комбинации ПАП и ВВАП и применения ВВАП в монорежиме: А. Общая частота ИОХВ, Б. Частота поверхностных ИОХВ

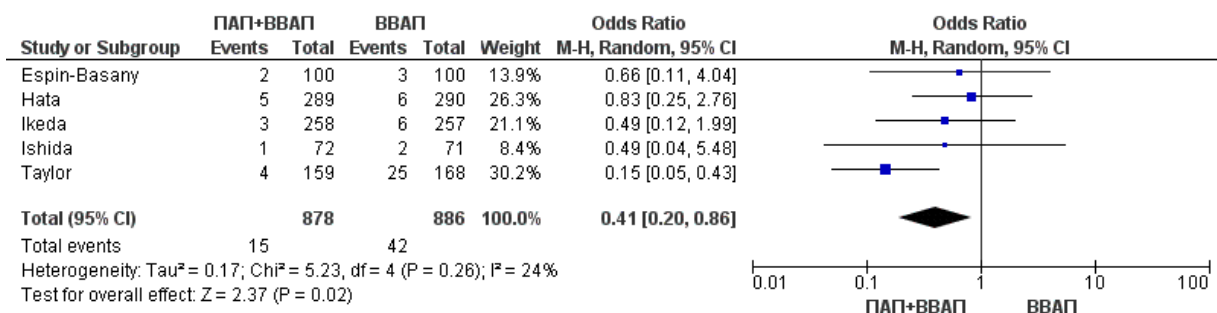


А. Частота глубоких ИОХВ

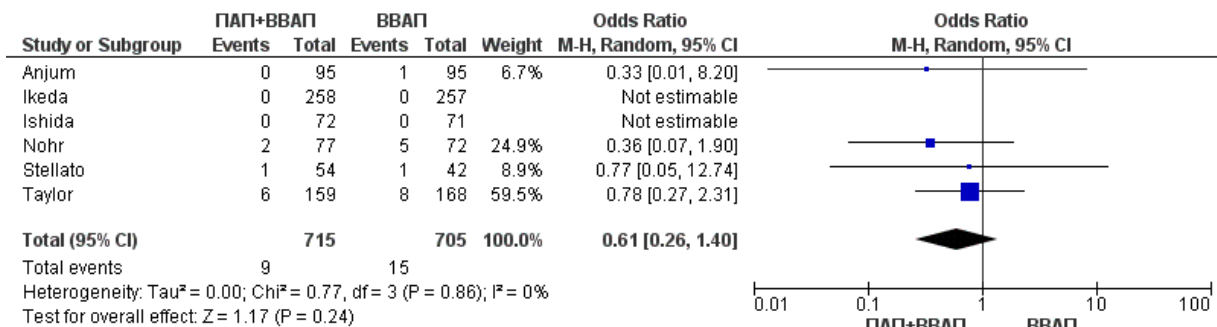


Б. Частота органо-пространственных ИОХВ

Рисунок 8. Сравнение комбинации ПАП и ВВАП и применения ВВАП в монорежиме: А. Частота глубоких ИОХВ, Б. Частота органо-пространственных ИОХВ



А. Частота НА



Б. Летальность

Рисунок 9. Сравнение комбинации ПАП и ВВАП и применения ВВАП в монорежиме: А. Частота НА, Б. Летальность

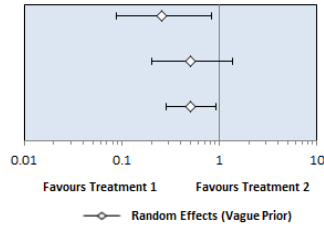
Сетевой мета-анализ сравнения эффективности ПАП в монорежиме с комбинацией ПАП и ВВАП

В мировой литературе нами не было найдено исследований, напрямую сравнивавших два метода пероральной антибиотикопрофилактики – в монорежиме и в комбинации с ВВАП. В связи с этим нами было выполнено опосредованное сравнение этих двух методик.

При опосредованном сравнении методик выявлено, что частота ИОХВ при комбинировании ПАП и ВВАП ниже на 75%, чем при монорежиме ПАП (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,09-0,83) (Рисунок 10 А). Также частота развития НА при использовании комбинации ПАП и ВВАП более чем в 5 раз ниже, чем при использовании ПАП в монорежиме (ОШ=0,19; 95% ДИ 0,04-0,83) (Рисунок 10 Д). Статистически значимых различий в частоте органо-пространственных, поверхностных и глубоких ИОХВ между двумя группами не было получено (Рисунок 10 Б, В, Г). После проведения ранжирования методик было продемонстрировано преимущество комбинированного применения ПАП и ВВАП в профилактике как ИОХВ всех локализаций (Рисунок 10 А, Б, В), так и НА (Рисунок 10 Г).

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.)

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

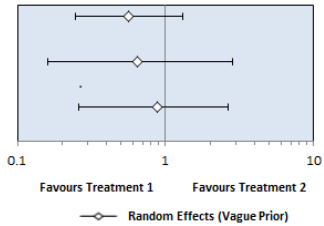
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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.)

0.56 (0.25 – 1.30)
 0.64 (0.16 – 2.83)
 0.87 (0.26 – 2.67)

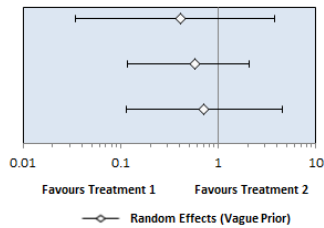
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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.)

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

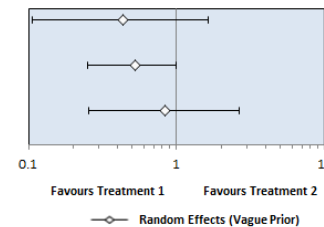
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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.)

0.43 (0.11 – 1.63)
 0.52 (0.25 – 1.00)
 0.83 (0.25 – 2.66)

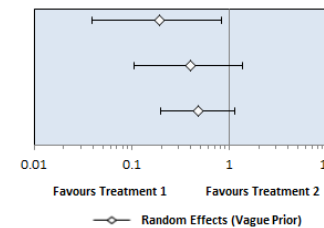
OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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.)

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

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 10. Сетевой мета-анализ сравнивающий, три схемы антибиотикопрофилактики (ПАП, ПАП+ВВАП, ВВАП)

1.4.4 Заключение

В представленном систематическом обзоре литературы и сетевом мета-анализе применение ПАП в монорежиме в сравнении с ВВАП не дало статистически значимых преимуществ в уменьшении частоты ИОХВ. Более того, частота развития НА при применении ПАП в монорежиме оказалась в 2,3 раз выше, чем при использовании ВВАП.

Далее было выполнено сравнение эффективности комбинации ПАП и ВВАП с применением ВВАП в монорежиме. При мета-анализе данных выявлено, что комбинация ПАП и ВВАП в сравнении с применением ВВАП в монорежиме вызывает статистически достоверное уменьшение общей частоты ИОХВ почти в два раза, частоты органо-пространственных ИОХВ на 42%, поверхностных ИОХВ на 41% и уменьшение риска несостоятельности анастомоза более, чем в два раза.

При опосредованном сравнении трех методик выявлено, что отношение шансов развития ИОХВ при использовании комбинации ПАП и ВВАП ниже на 75%, чем при ПАП в монорежиме. Также было выявлено снижение частоты НА более чем в пять раз при комбинации ПАП и ВВАП. При ранжировании методов выявлено планируемое преимущество комбинации ПАП и ВВАП в снижении частоты ИОХВ и несостоятельности анастомоза.

При оценке качества включенных в мета-анализ исследований были выявлены недостатки в методике рандомизации и ослеплении исследователей и исполнителей, которые могли вызвать существенное смещение результатов.

1.4.5 Выводы

Вопрос о применении пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии продолжает быть открытым. Применение таблетированных антибактериальных препаратов в монорежиме не имеет преимуществ по сравнению с внутривенной антибиотикопрофилактикой, также сопровождается более высокой частотой несостоятельности анастомоза. Комбинированное применение пероральной и внутривенной

антибиотикопрофилактики в сравнении с монорежимами профилактики - пероральным и внутривенным, демонстрирует явное снижение частоты ИОХВ и несостоятельности анастомоза.

1.5 Резюме

Выполнен систематический обзор литературы и сетевой метанализ эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии. При мета-анализе данных не было выявлено статистически значимой разницы в эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме по сравнению с внутривенной. Более того при ее использовании отмечено увеличение частоты несостоятельности анастомоза в 2,3 (95% ДИ 1,03-5,06; $p=0,04$) раза.

При анализе эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в сравнении с применением только внутривенной выявлено снижение общей частоты ИОХВ (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38-0,74; $p<0,0001$), поверхностных ИОХВ (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,42-0,81; $p=0,001$), органо-пространственных ИОХВ (ОШ=0,58; 95% ДИ 0,34-0,97; $p=0,04$) и несостоятельности анастомоза (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86; $p=0,02$).

Во всех исследованиях, включенных в сетевой мета-анализ, пациенты были оперированы по поводу патологии как прямой, так и ободочной кишки. При этом известно, что операции на прямой кишке сопровождаются более высокой частотой ИОХВ по сравнению с ободочной [23]. В связи с этим нами на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики при резекции прямой кишки.

Глава 2. Пациенты и методы

2.1. Дизайн исследования

В период с ноября 2017 по февраль 2019 гг. в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) проведено исследование о оценке эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики ИОХВ при резекции прямой кишки.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное, контролируемое, параллельное. В исследование включены все пациенты, которым выполняли резекцию прямой кишки трансабдоминальным доступом.

Анализ результатов осуществлялся «per-protocol», то есть обработке подверглись данные всех больных, которые придерживались протокола исследования.

Критерии включения:

1. Планируемая резекция прямой кишки трансабдоминальным доступом.
2. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие гнойно-воспалительного процесса на дооперационном этапе.
2. Кишечная непроходимость или невозможность механической подготовки кишечника при помощи раствора полиэтиленгликоля.
3. Прием антибактериальных препаратов в течение 30 дней до операции.
4. Планируемая симультанная операция с выполнением резекции печени.
5. Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

б. Аллергия на используемые в исследовании антибактериальные препараты.

Критерии исключения:

1. Несоблюдение медицинским персоналом или пациентом условий приема и введения антибактериальных препаратов.
2. Назначение антибактериальных препаратов с первого дня после операции.
3. Расширение ранее планируемого объема операции с резекцией печени.

2.2 Расчет объема выборки

Учитывая, что применение пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии по данным нашего мета-анализа снижает частоту инфекционных осложнений в колоректальной хирургии с 15% до 8% по данным проведенного мета-анализа, при мощности исследования 80%, планируемое количество пациентов составило 136 в каждой группе. Данного количества достаточно для получения статистически значимых различий между группами (Рисунок 11). В связи с тем, что снижение частоты инфекционных осложнений при использовании пероральной антибиотикопрофилактики в хирургии прямой кишки составило 18,5% - при промежуточном расчёте результатов исследования, что значительно выше данных, полученных нами при мета-анализе (7%), окончательный объем выборки после повторного расчета составил 116 пациентов в обеих группах.

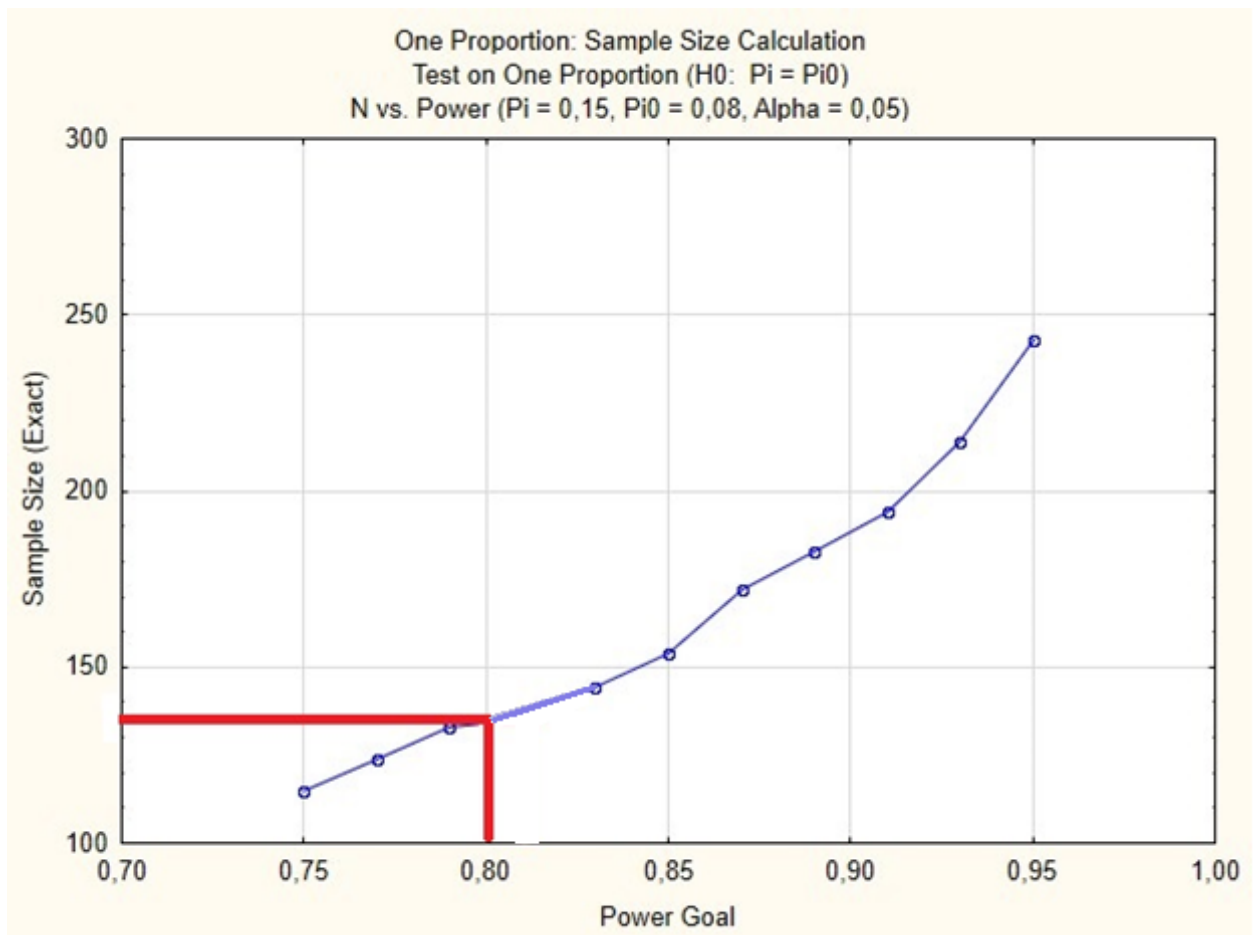


Рисунок 11. График расчета мощности исследования в соответствии с данными мировой литературы (диаграмма составлена при помощи программы Statistica TIBCO)

2.3 Протокол рандомизации

Каждому включенному в исследование пациенту был присвоен индивидуальный номер рандомизации при помощи генератора последовательности случайных чисел интернет ресурса «www.случайное-число.рф». В соответствии с присвоенным индивидуальным номером пациенты были разделены на две группы: четные числа в контрольную и нечетные в основную.

2.4 Схема приема антибактериальных препаратов и диагностики ИОХВ

В контрольной группе всем пациентам проводили стандартную предоперационную подготовку: механическая подготовка кишечника раствором полиэтиленгликоля с началом приема препарата в 16.00 накануне операции и внутривенное введение цефалоспорины III поколения – цефоперазон 1,0 г за 30-90 минут до кожного разреза.

В основной группе вышеуказанную подготовку дополняли трехкратным пероральным приемом метронидазола 500 мг и эритромицина 500 мг после начала механической подготовки кишечника в 17.00, 20.00 и 23.00 (Рисунок 12).

При завершении операции непосредственно перед ушиванием лапаротомной раны у всех больных брали мазок с брюшины мочевого пузыря для оценки степени бактериальной обсемененности брюшной полости и выявления спектра микроорганизмов.

В период нахождения в стационаре диагноз инфекционного осложнения области хирургического вмешательства устанавливали оперирующий хирург, лечащий врач или исследователь в соответствии с критериями Mangram и соавт.. В течение 30 дней после операции контроль состояния пациентов производился амбулаторно или при помощи телефонного опроса в случае невозможности явки пациента.

В случае выявления ИОХВ выполняли посев содержимого из области патологического очага с последующим микробиологическим исследованием и определением антибактериальной чувствительности и резистентности.

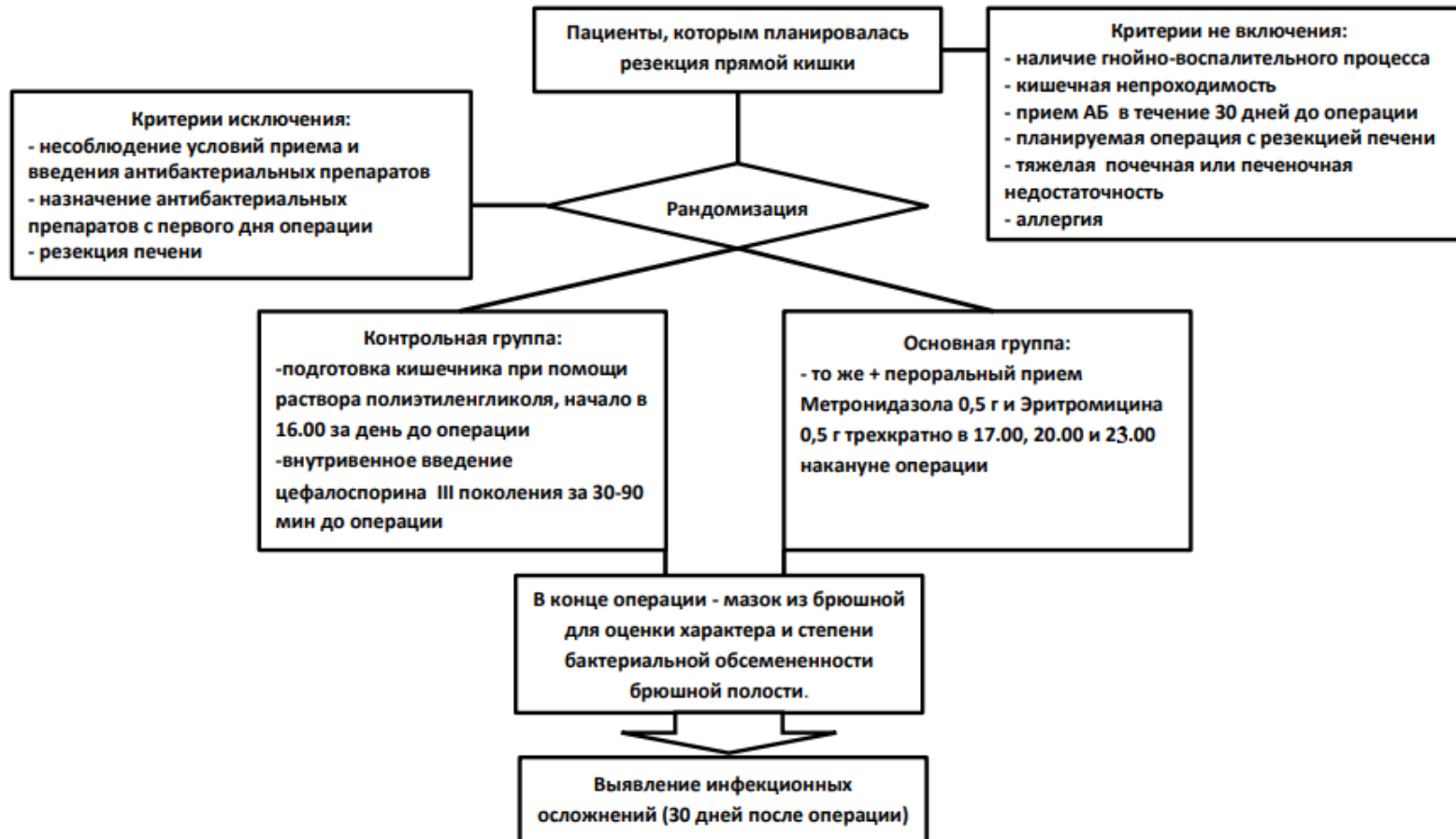


Рисунок 12. Блок-схема дизайна исследования

При трудностях в установке клинического диагноза выполняли дополнительные исследования в зависимости от локализации предполагаемого инфекционного осложнения: компьютерная томография грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза; магнитно-резонансной томография брюшной полости и малого таза, ультразвуковое исследование мягких тканей.

Оценку тяжести послеоперационных осложнений проводили в соответствии со шкалой Clavien-Dindo [17] (Таблица 8).

2.5 Характеристики предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения пациентов

Предоперационную подготовку пациентов как в контрольной, так и в основной группе проводилась по стандартной схеме. Профилактику тромбообразования выполняли при помощи подкожного введения низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции. Накануне операции производили бритье операционного поля при помощи безопасной бритвы. Оперативные вмешательства выполняли с соблюдением правил асептики и антисептики.

Все оперативные вмешательства выполняли под комбинированным общим наркозом, компонентами которого являлись искусственная вентиляция легких, внутривенная седация и анальгезия, эпидуральная анестезия.

Механическую подготовку кишечника в обеих группах выполняли при помощи 3 литров полиэтиленгликоля с началом приема в 16.00 за день до операции.

Пероральный прием антибактериальных препаратов выполнялся по вышеуказанной схеме.

В обеих группах выполнялась внутривенная антибиотикопрофилактика путем введения цефалоспорины III поколения за 30-90 минут до кожного разреза.

Таблица 8

Классификация степени послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Умеренные отклонения без необходимости повторных оперативных вмешательств. Возможно применение противорвотных препараты, антипиретиков, анальгетиков, диуретиков, электролитных растворов и физиопроцедур.
II	Необходимость назначения лекарственных препаратов кроме перечисленных для I степени осложнений, в том числе антибактериальных. Включены также переливание компонентов крови и полное парентеральное питание
III	Необходимость повторного оперативного вмешательства.
IIIa	Без общего наркоза.
IIIb	Под общим наркозом.
IV	Угрожающие жизни пациента осложнения, требующие нахождения пациента в палате интенсивной терапии.
IVa	Дисфункция одного органа
IVb	Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

2.6 Характеристики пациентов

С 11 ноября 2017 г. по 1 февраля 2019 г. в исследование включено 150 пациентов, которые рандомизированы в две группы: 75 – в группу пероральной антибиотикопрофилактики, 75 – в контрольную. 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 антибиотикопрофилактики и 59 - в контрольную группу (Рисунок 13).

Обе группы были сопоставимы по антропометрическим и лабораторным показателям, наличию сопутствующих заболеваний, степени анестезиологического риска, наличию в анамнезе операций на органах брюшной полости и адъювантной лучевой терапии, стадии заболевания и гистологическому строению опухоли (Таблица 9).

У 31 из 57 пациентов в основной и 32 из 59 в контрольной имелась II степень анестезиологического риска согласно системе классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system). Один пациент в контрольной группе имел тяжелые сопутствующие заболевания, угрожавшие жизни (ASA IV) (Таблица 9).

Большинство пациентов с сахарным диабетом были либо в стадии компенсации (6/57 (10%) в основной и 1/59 (2%) в контрольной), либо субкомпенсации (3/57 (6%) в основной и 1/59 (2%) в контрольной). У двоих пациентов, 1 в основной и 1 в контрольной, был выраженный сахарный диабет в стадии декомпенсации. Обоим пациентам на догоспитальном этапе согласно рекомендациям эндокринолога была проведена коррекция гипогликемической

терапии с положительным эффектом и стабилизацией в субкомпенсированном состоянии (Таблица 9).

Оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе были у 7/57 (12%) пациентов в основной и 5/59 (8%) в контрольной ($p=0,4$).



Рисунок 13 Диаграмма рандомизации.

У подавляющего большинства пациентов как в контрольной группе (52/57 (90%)), так и в основной 57/59 (96%) опухоль была представлена аденокарциномой. В 3 случаях в основной и 1 в контрольной группе опухоль была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой ($p=0,7$). Также у двух пациентов в основной и одного в контрольной группе был диагностирован рак анального канала ($p=0,7$) (Таблица 9-10). Пациенты с I стадией составили 14(28%) в основной и 23(40%) в контрольной группе, с II стадией 18(31%) и 10(17%), с III стадией 21(37%) и 23(39%), с IV стадией 1(2%) и 2(4%) соответственно. Обе группы были сопоставимы по распределению пациентов по стадии основного заболевания ($p=0,3$), а также по критериям T ($p=0,1$), N ($p=0,9$), M ($p=0,5$) (Таблица 10).

Таблица 9

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 (Me, квартили)	65(59;66)	64(59;70)	0,3
ИМТ (кг/м ²) (Me, 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

Таблица 10

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной группы (продолжение)

	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=59)	p
Альбумин (г/л) (Ме, квартили)	43(40;46)	42(38;44)	0,2
Лейкоциты (10 ⁹ /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:			0,3
I	14(28%)	23(40%)	
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%)	0,97
N2	10(17%)	11(18%)	
M0	56(98%)	57(96%)	0,5
M1	1(2%)	2(4%)	

Также не было статистически значимых различий между контрольной и основной группами в объеме и продолжительности оперативного вмешательства на прямой кишке, типе анастомоза, частоте выполнения обструктивных операций, виде превентивной стомы и частоте резекции соседних органов (Таблица 11).

У 28/57 (49%) пациентов в основной и 30/59 (51%) в контрольной группе оперативное вмешательство было выполнено лапароскопически ($p=0,7$). Спектр оперативных вмешательств на прямой кишке был представлен: передней резекцией, низкой передней резекцией, брюшно-

анальной резекцией и брюшно-промежностной экстирпацией. Обе группы были сопоставимы по объему выполненных операций (Таблица 11).

При необходимости временного отключения пассажа кала как правило формировали двустольную илеостому (39/57 (68%) в основной и 43/59 (72%) в контрольной группах), и лишь у 2 пациентов, вошедших в контрольную группу была сформирована двустольная трансверзостома ($p=0,4$). Комбинированные операции с резекцией соседних органов по поводу местнораспространенных опухолей были выполнены в – 7 случаях в основной и 6 – в контрольной группе ($p=0,4$) (Таблица 11)

Таким образом, в результате рандомизации были сформированы две сопоставимые группы по антропометрическим, лабораторным показателям, стадии заболевания и характеру оперативного вмешательства.

Таблица 11

Характеристика оперативных вмешательств

	Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=59)	p
Тип операции:			
Открытая	29(51%)	28(48%)	0,7
Лапароскопическая	28(49%)	30(51%)	
Продолжительность операции (Me, квартили)	180(137;210)	180(150;210)	0,9
Переливание компонентов крови во время операции	1(2%)	0(0%)	0,5
Характер операций:			
Низкая передняя резекция ПК	30(52%)	28(47%)	0,4
Передняя резекция ПК	12(21%)	15(25%)	
Брюшно-промежностная экстирпация ПК	8(14%)	4(7%)	

Брюшно-анальная резекция ПК	7(12%)	12(20%)	
Вид анастомоза:			
Аппаратный колоректальный	42(73%)	42(71%)	0,1
Ручной колоанальный	4(7%)	11(18%)	
Без анастомоза	11(19%)	6(10%)	
Вид стомы:			
Двуствольная илеостома	39(68%)	43(72%)	0,4
Двуствольная трансверзостома	0(0%)	2(3%)	
Одноствольная колостома	11(19%)	7(11%)	
Без стомы	7(12%)	7(12%)	
Симультанные вмешательства на соседних органах:	6	3	0,4
Влагалище	3(42%)	1(16%)	
Матка	0(0%)	1(16%)	
Мочевыводящие пути	2(28%)	0(0%)	
Уретеролитотомия	1(16%)	0(0%)	
Тазовая лимфодиссекция	0(0%)	1(16%)	

2.7 Классификация ИОХВ

Общепринятыми в мировой литературе является определение предложенное Mangram и соавт., согласно которому инфекционное осложнение в области хирургического вмешательства это воспалительное осложнение, возникшее в течение 30 дней после оперативного вмешательства при условии отсутствия имплантата или не позднее 12 месяцев при его наличии, связанное с инвазивной процедурой [55].

При этом ИОХВ в зависимости от глубины поражения подразделяются на поверхностные, глубокие и органо-пространственные. Далее приведены критерии установки диагноза для каждого типа ИОХВ.

Поверхностной ИОХВ считают инфекцию, вовлекающую только кожу и подкожные ткани в области разреза, при условии наличия у пациента одного из нижеперечисленных пунктов:

1. Выделение гноя из раны с/без лабораторного подтверждения.
2. Выявление бактерий в ране.
3. Хотя бы один из признаков инфекции: боль, отек, гиперемия, местная гипертермия, намеренное раскрытие раны хирургом.
4. Установление диагноза хирургом или лечащим врачом.

Глубокой ИОХВ считают инфекцию, вовлекающую глубокие мягкие ткани в области разреза при условии наличия у пациента одного из нижеперечисленных пунктов:

1. Выделение гноя из глубины раны.
2. Расхождение краев раны или ее раскрытие хирургом при наличии хотя бы одного из симптомов: лихорадка (больше 38° С), локальная боль, исключая случаи, когда микробиологическое исследование раневого отделяемого дает отрицательные результаты.
3. Выявление абсцесса или других признаков инфекции глубоких тканей при непосредственном осмотре, повторной операции или рентгенологическом исследовании.
4. Установление диагноза хирургом или лечащим врачом.

Органо-пространственной ИОХВ считают, инфекцию, вовлекающую любую область организма, кроме раны, которая была раскрыта и подвергалась манипуляциям в ходе операции, при условии наличия у пациента одного из нижеперечисленных пунктов:

1. Выделение гноя из дренажа, установленного в области операции.
2. Выявление бактерий в жидкости или ткани полученной из области операции.

3. Выявление абсцесса или других признаков инфекции при непосредственном осмотре, повторной операции или при рентгенологическом исследовании.

5. Установление диагноза хирургом или лечащим врачом.

Диагноз инфекционного осложнения в области хирургического вмешательства устанавливался в соответствии с вышеперечисленными критериями. Следует отметить, что клинически выраженная несостоятельность колоректального анастомоза расценивалась как органо-пространственное ИОХВ в связи с соответствием его проявлений критериям установления данного вида осложнений.

2.8 Выбор препаратов для пероральной антибиотикопрофилактики и времени их приема

В большинстве рандомизированных клинических исследований, вошедших в систематический обзор и сетевой мета-анализ, использовалась комбинация из двух антибактериальных препаратов, и лишь в исследовании Taylor и соавт. был использован только один – ципрофлоксацин [75]. Комбинация из двух антибактериальных препаратов позволяет максимально широко охватить спектр патогенных микроорганизмов, содержащихся в просвете кишки. При этом пероральный прием приводит к высокой концентрации препарата в кишечной стенке, более чем в 2 раза превышающей концентрацию в плазме крови, таким образом потенцируя эффект системных антибиотиков [22].

Комбинация пероральных антибактериальных препаратов в большинстве исследований была представлена аминогликозидами в сочетании с макролидами, фторхинолонами или метронидазолом [2, 12, 16, 18, 26, 30, 32, 38, 39, 44, 50, 55, 66, 67]. Следует отметить, что аминогликозиды – антибиотики широкого спектра действия с выраженной эффективностью против аэробной грамотрицательной флоры: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.. При

этом они плохо всасываются при пероральном приеме и воздействуют преимущественно локально в просвете кишки. Однако, в настоящий момент в Российской Федерации нет доступных для использования пероральных форм антибиотиков аминогликозидового ряда. В связи с этим, опираясь на результаты предыдущих исследований, использовавшиеся там препараты, спектр возбудителей инфекционных осложнений в колопроктологическом стационаре (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России) и их антибиотикочувствительность, нами была определена комбинация препаратов для выполнения пероральной антибиотикопрофилактики – эритромицин и метронидазол.

Эритромицин – антибиотик группы макролидов широкого спектра действия, активный в отношении грамположительных бактерий и внутриклеточных микроорганизмов.

Метронидазол – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия активный в отношении анаэробных бактерий и простейших.

В настоящее время нет исследований, оценивающих эффективность пероральной антибиотикопрофилактики, в зависимости от времени начала приема антибактериальных препаратов – до начала механической подготовки кишечника или после [50]. Во всех же рандомизированных исследованиях, вошедших в наш систематический обзор литературы, антибактериальные препараты принимались после начала механической подготовки кишечника [2, 16, 18, 26, 28, 30, 32, 35, 38, 39, 44, 55, 66, 67, 71]. В связи с этим наиболее рациональным является прием пероральных антибиотиков именно после начала МПК.

2.8 Статистическая обработка результатов

Информация о пациентах была внесена в электронную базу Access. Сравнение частотных признаков выполняли при помощи двустороннего критерия Фишера. Непрерывные данные при негауссовом распределении описывали медианой и квартилями, сравнение двух групп проводили при

помощи U-критерия Манна-Уитни. Непрерывные данные с параметрическим распределением описывались средним и стандартным отклонением, группы сравнивались t-критерием. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica TIBCO, США. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Логистическую регрессию проводили при определении факторов, влияющих на частоту развития ИОХВ. Результаты были представлены отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (ДИ).

2.9 Характеристика методов исследования

Все пациенты были комплексно обследованы при помощи клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Стандартный набор обследования пациента по поводу основного заболевания (доброкачественное/злокачественное новообразование прямой кишки) включал в себя сбор анамнеза, общий осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, тотальную колоноскопию, патоморфологическое исследование биоптатов опухоли, ультразвуковое исследование прямой кишки ректальным датчиком, компьютерную томографию грудной клетки и органов брюшной полости, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, определение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9.

Пальцевое исследование проводили без седации в положении пациента на спине. У женщин пальцевое исследование дополняли бимануальным осмотром.

Ректороманоскопию выполняли в положении пациента на спине без седации при помощи ректоскопа KarlStorz со световодом NOVA 100 (Германия), диаметр тубуса 18 мм.

Колоноскопию выполняли на базе отдела эндоскопической диагностики и хирургии при помощи колоноскопов фирмы Olympus и Pentax (Япония).

Лучевые методы исследования выполняли на базе отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Патоморфологическое исследование выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России). Патоморфологическую стадию устанавливали в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция).

Анализ лабораторных показателей крови проводили на аппаратах KONDEN MEK-7222K (Япония), Na/K Analyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA500 (Япония).

Микробиологические исследования выполняли в лаборатории микробиологии с группой иммунологических исследований. Мазок из области инфекционного процесса и брюшины мочевого пузыря в конце операции брали стерильным тупфером, затем в транспортной среде материал доставляли в микробиологическую лабораторию в течение 120 минут. Микробиологическое исследование проводили классическими бактериологическими методами. Идентификацию культур проводили с использованием матрично-ассоциированной лазерной ионизированной времяпролетной масс-спектрометрии с использованием матрично-ассоциированного ионизирующего времяпролетного масс-спектрометра (MALDI TOF) «Bruker Daltronic» США. Выявление чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с определением минимальной ингибирующей концентрации, а также с использованием бактериологического автоматизированного анализатора «Walk Away 90» Becton Culter США с использованием BREAK POINT панелей. Проводили полное бактериологическое исследование с учетом аэробной, факультативно-анаэробной, микроаэрофильной, анаэробной микрофлоры. Исследование микроаэрофильных бактерий проводили в условиях повышенного содержания углекислого газа (5%) (CO₂ инкубатор ShellLab США). Изучение облигатно-

анаэробных бактерий проводили в условиях бескислородной атмосферы в рабочей анаэробной станции Vactor ShellLab США.

2.10 Резюме

В ходе случайного распределения были сформированы две группы пациентов: основная, в которую вошли 57 пациентов и контрольная, включившая 59. В обеих группах проводили стандартную предоперационную подготовку, которая в основной группе была дополнена пероральным приемом антибактериальных препаратов за день до операции. При завершении операции у всех пациентов брали мазок для определения обсемененности брюшной полости. В послеоперационном периоде проводили мониторинг больных для выявления ИОХВ. Диагноз устанавливали в соответствии с общепринятыми в мировой литературе критериями.

Обе группы были сопоставимы как по антропометрическим, лабораторным и анамнестическим показателям, так и по стадии заболевания и параметрам оперативного вмешательства.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Частота и структура ИОХВ

Общая частота ИОХВ в основной группе составила 2/57 (3,5%), в то время как в контрольной группе она была статистически значимо выше – 12/59 (22%) ($p=0,002$) (Таблица 12).

Структура ИОХВ была проанализирована 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%) ($p=0,03$) (Таблица 12). Это позволяет говорить о статистически значимом снижении частоты раневой инфекции при применении комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики. Также было отмечено статистически значимое снижение частоты органо-пространственных ИОХВ при применении комбинации пероральных и внутривенных антибактериальных препаратов. В основной группе частота органо-пространственных ИОХВ составила 2/57 (3,5%) против 9/59 (15,2%) ($p=0,03$) в контрольной (Таблица 12).

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 12).

Была выполнена оценка частоты развития клинически выраженной несостоятельности колоректального анастомоза. Следует отметить, что в основной группе был он сформирован у 46 пациентов (42/46 (91%) – аппаратный колоректальный, 4/46 (9%) – ручной колоанальный). В контрольной группе анастомоз был сформирован в 53 случаях (42/53 (79%) – аппаратный, 11/53 (21%) – ручной). Частота несостоятельности анастомоза в основной группе составила 2/46 (4,3%), что было в три раза ниже чем в группе без приема пероральных антибактериальных препаратов – 8/53 (15%), однако статистической достоверности не получено ($p=0,1$).

Послеоперационный койко-день был одинаков в обеих группах и составил 8(7;11) ($p=0,7$) (Таблица 12).

Таблица 12

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.

3.2 Оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo

Была выполнена оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo [17]. 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 антибиотикотерапии и проведением дезинтоксикационной терапии (II ст. по Clavien-Dindo).

В контрольной группе у 5/57 (8,6%) 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 1/59 (2%) пациента контрольной группы возникла глубокая ИОХВ – флегмона передней брюшной стенки, потребовавшая повторной операции в условиях операционной под общим наркозом в объеме ревизии и раскрытия раны на протяжении 15 см, санации и дренирование области воспаления (IIIа ст. по Clavien-Dindo). Также в контрольной группе у 9/59 (15,2%) пациентов возникла органо-пространственная 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 наркозом в объеме разобщения анастомоза и формирования одноствольной колостомы (IV ст. по Clavien-Dindo). В остальных 8 случаях проводилась антибактериальная и дезинтоксикационная терапия (II ст. по Clavien-Dindo) (Таблица 13).

Таким образом, частота послеоперационных осложнений, соответствовавших II степени по Clavien-Dindo, была статистически значимо ниже в группе пероральной антибиотикопрофилактики 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 (Таблица 13). Летальных исходов в обеих группах не зафиксировано.

Структура ИОХВ по Clavien-Dindo

Шкала Clavien-Dindo	Основная группа (N=57)	Контрольная группа (N=59)	p
I	0	1(1,5%)	0,9
II	2(4%)	10(19%)	0,03
III	0	1(1,5%)	0,9
IV	0	1(1,5%)	0,9

3.3 Результаты микробиологического исследования

Определение бактериальной обсемененности и видового состава микроорганизмов брюшной полости в конце операции выполнялось у всех пациентов изначально включенных в исследование: 68/75 пациентов в основной группе и 61/75 в контрольной. У 7/75 (12%) пациентов из основной группы и 14/75 (23%) из контрольной группы мазок из брюшной полости не брали в связи с организационными и техническими трудностями.

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 отмечено – 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 14).

Микроорганизмы, выявленные при развитии ИОХВ в области патологического очага, 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 грамположительные кокки (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.).

Таблица 14

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(%)	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)

У 3 пациентов из 15 (20%) микроорганизмы, вызвавшие ИОХВ, соответствовали флоре, выявленной в брюшной полости при окончании операции.

Результаты бактериологического исследования мазков, взятых из области инфекционного процесса и брюшины мочевого пузыря в конце операции больных с инфекционными осложнениями, представлены в Таблице 15.

Характер микрофлоры при различных локализациях ИОХВ

№	Локализация ИОХВ	Микроорганизм, выделенный из ИОХВ	Микроорганизмы, обнаруженные в брюшной полости в конце первой операции
Группа пероральной антибиотикопрофилактики:			
1	Органо-пространственная	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus gallolyticus
2	Органо-пространственная	Streptococcus equorum	Acinetobacter Iwoffii
Контрольная группа:			
1	Поверхностная	нет роста	Staphylococcus epidermidis+Staphylococcus hominis
2	Поверхностная	Staphylococcus aureus	Acinetobacter iwoffii
3	Поверхностная	Escherichia coli	Escherichia coli
4	Поверхностная	Enterococcus gallinarum	Escherichia coli
5	Поверхностная	Enterococcus faecalis	Escherichia coli
6	Глубокая	Escherichia coli +Staphylococcus aureus	Не брали мазок
7	Органо-пространственная	Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli +Enterococcus faecalis

8	Органо-пространственная	Escherichia coli+ Enterococcus faecium	Staphylococcus epidermidis+Staphylococcus hominis
9	Органо-пространственная	Staphylococcus hominis+ Enterococcus faecalis	Aerococcus viridans
10	Органо-пространственная	Escherichia coli	Escherichia coli
11	Органо-пространственная	Escherichia coli+ Staphylococcus auricularis	Escherichia coli
12	Органо-пространственная	Proteus mirabilis	Не брали мазок
13	Органо-пространственная	Enterococcus faecium+ Escherichia coli	Не брали мазок

3.4 Факторы риска развития ИОХВ

Все пациенты, включенные в исследование, были проанализированы вне зависимости от полноты выполнения программы исследования в каждом отдельном случае, в соответствии с протоколом «intention-to-treat».

Общая частота ИОХВ среди всех пациентов, вошедших в исследование, составила 16/150 (10,5%). Был выполнен унивариантный анализ факторов, потенциально влияющих на частоту развития ИОХВ после оперативных вмешательств на прямой кишке трансабдоминальным доступом. Мужской пол был связан с повышенным риском возникновения ИОХВ (ОШ: 3,38, 95% ДИ: 1,03-11,0, $p=0,04$). Также статистически значимым фактором риска оказалась степень обсемененности брюшной полости

(ОШ: 2,0, 95% ДИ: 1,2-3,2, $p=0,003$), которую определяли при микробиологическом исследовании мазка с брюшины мочевого пузыря, бравшегося в конце операции перед ушиванием лапаротомной раны. Прием пероральных антибактериальных препаратов до операции, в свою очередь, был связан с выраженным снижением частоты ИОХВ на 89% (ОШ: 0,11, 95% ДИ: 0,03-0,54, $p=0,006$) (Таблица 16).

Факторы, ассоциированные с пациентом – оперативные вмешательства на 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 выявлено статистически значимого влияния характеристик оперативного вмешательства: лапароскопический или открытый доступ, формирование анастомоза и его тип (аппаратный, ручной), объем оперативного вмешательства, выполнение комбинированных операций с резекцией соседних органов, формирование превентивной стомы и ее тип.

Следует отметить, что у 18 пациентов в основной и 16 в контрольной группе проводилась антибиотикотерапия с первого дня после операции, что было критерием исключения из основного протокола исследования. Назначение антибиотикотерапии сразу после операции было связано с решением хирурга, обусловленным, как правило, интраоперационными техническими трудностями и выраженными сопутствующими заболеваниями. Однако назначение системных антибиотиков с первого дня после операции по результатам унивариантного анализа также не влияло на частоту развития ИОХВ (ОШ: 0,6, 95% ДИ: 0,2-2,8, $p=0,05$) (Таблица 16).

Следует отметить, что у 21/150 (14%) пациента посев из брюшной полости в конце операции не брался в силу организационных сложностей и технических трудностей. В связи с этим оценку влияния степени обсемененности брюшной полости патогенными микроорганизмами выполняли в группе пациентов, у которых был взят посев.

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 (Рисунок 14-15).

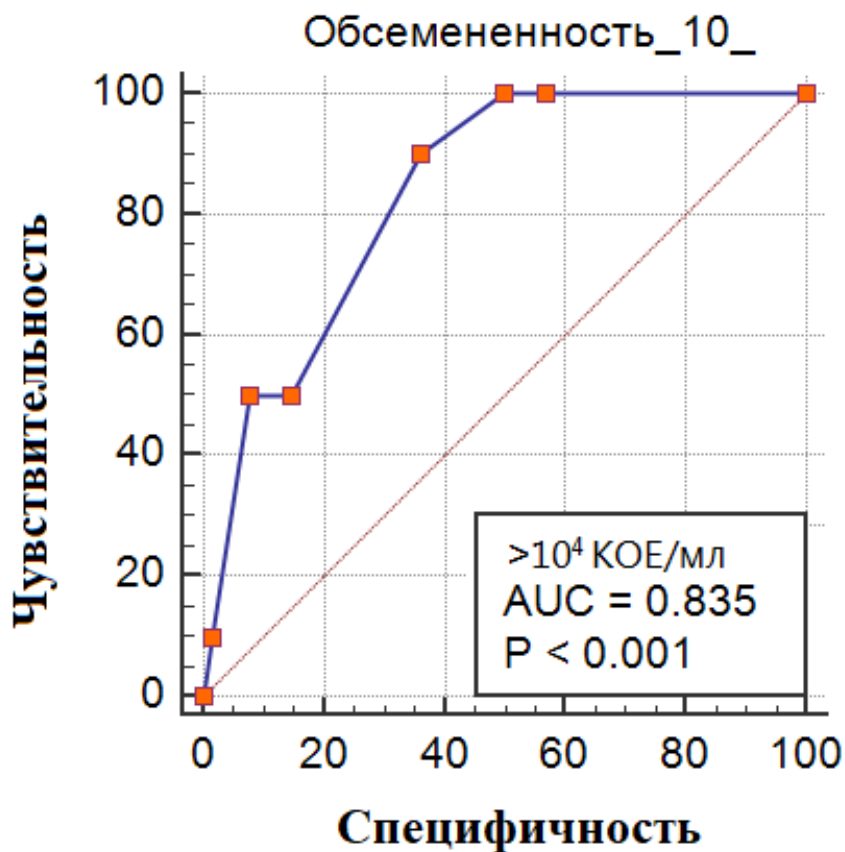


Рисунок 14. ROC-кривая зависимости между обсемененностью брюшной полости в конце операции и частотой ИОХВ. Площадь под кривой 0,83 (95% ДИ: 0,73-0,93, $p=0,02$)

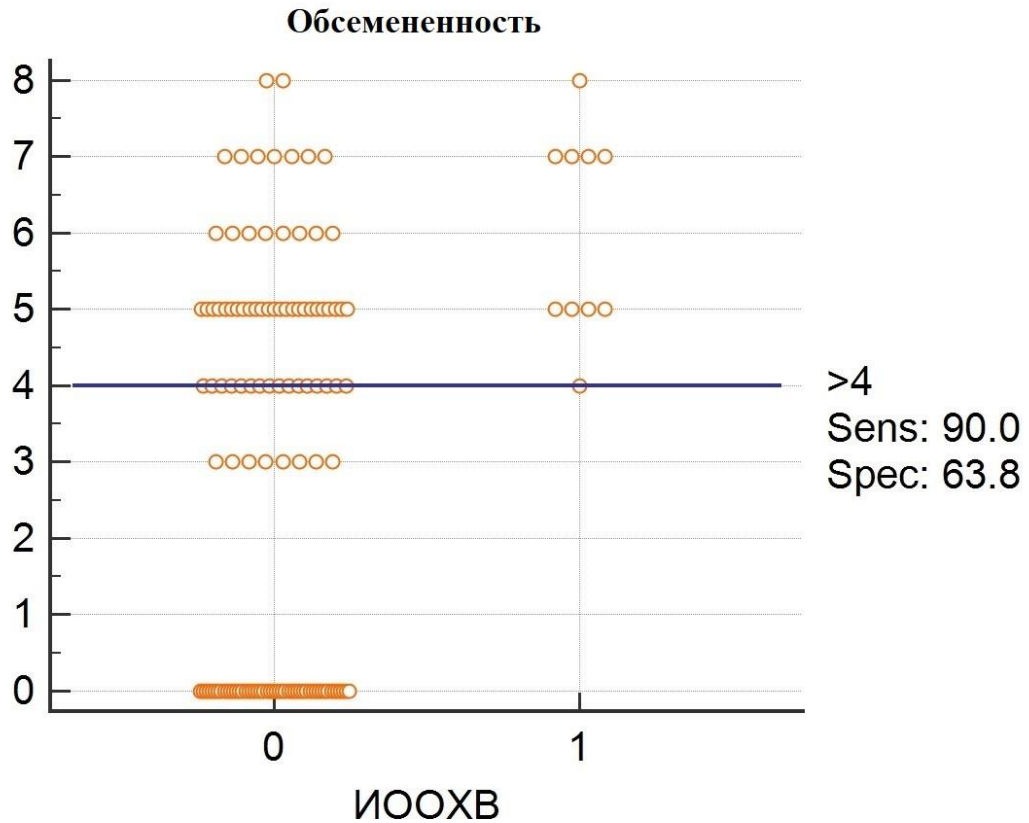


Рисунок 15. Точечная диаграмма распределения уровня бактериальной обсемененности брюшной полости в конце операции в группе с ИОХВ(1) и без(0) по отношению к точке отсечки (10^4 КОЕ/мл). Чувствительность 90%, специфичность 63,8%.

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 17).

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 ХЛТ	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
------	--------------	-----

Таблица 17

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 (Таблица 18).

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 10⁵ КОЕ/мл

Учитывая наличие только двух факторов риска, вошедших в предсказательную модель, была рассчитана вероятность развития ИОХВ для четырех возможных сочетаний этих факторов (Таблица 19).

Таблица 18

Факторы риска, включенные в модель логистической регрессии

Фактор риска	Код	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Обсемененность $\geq 10^5$ КОЕ/мл				
Да	0	1,2489	0,5431	0,007
Нет	1			
Проведение ПАП				
Да	0	1,9634	0,9255	0,002
Нет	1			

Таблица 19

Вероятность развития ИОХВ при различных сочетаниях факторов риска

Сочетание факторов	Вероятность развития ИООХВ
Обсемененность $\geq 10^5$ КОЕ/мл Отсутствие ПАП	34,5%
Обсемененность $\geq 10^5$ КОЕ/мл Проведение ПАП	13,98%
Обсемененность $< 10^5$ КОЕ/мл Отсутствие ПАП	7,36%
Обсемененность $< 10^5$ КОЕ/мл Проведение ПАП	2,1%

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%. Далее была составлена номограмма для расчета риска развития ИОХВ в зависимости от наличия того или иного фактора риска (Рисунок 16).

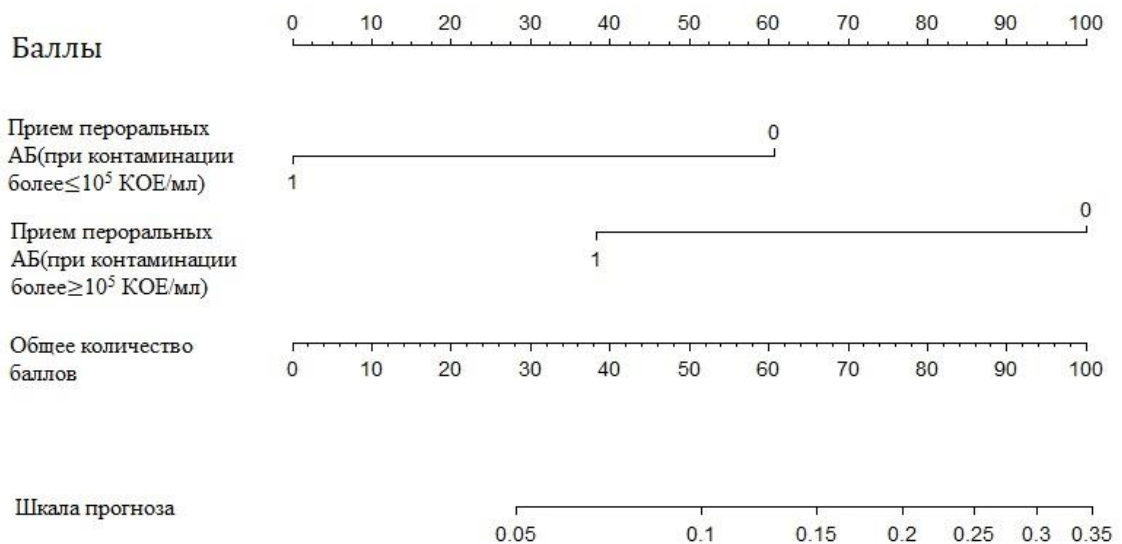


Рисунок 16. Номограмма для расчета риска развития ИОХВ.

С целью иллюстрации развития ИОХВ при наличии двух статистически значимых факторов риска – отсутствия пероральной антибиотикопрофилактики и обсемененности брюшной полости в конце операции $\geq 10^5$ КОЕ/мл, представлен клинический пример.

Пациент Ю., 61 года, 20.08.18г в плановом порядке поступил в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) с жалобами на выделение крови и

слизи со стулом, в течение 2 месяцев. При обследовании по месту жительства выявлен рак прямой кишки на расстоянии 10 см от края ануса сT2NxMx.

Анамнез жизни: оперативных вмешательств не было, сопутствующие заболевания – артериальная гипертония 2 ст, гипотензивные препараты не принимал.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, пациент нормального питания, нормостенического телосложения, ИМТ = 24,4 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких: везикулярное дыхание над всеми отделами, хрипов нет, ЧДД – 14 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс – 82 в мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, без налета. Живот не вздутый, симметричный, мягкий при пальпации, безболезненный. Перитонеальных симптомов не выявлено. Дизурических явлений не было. Из результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных показателей не было. Онкомаркеры РЭА и СА 19-9 в пределах нормы.

При пальцевом исследовании на расстоянии 10 см от края ануса определялся нижний полюс плотной бугристой опухоли, подвижной относительно стенок таза, занимающей 2/3 окружности кишки.

Колоноскопия от 26.07.18г.: осмотрены все отделы толстой кишки. На 10 см от края ануса определялся дистальный край плотной бугристой, контактно кровоточивой опухоли, занимающей 2/3 окружности кишки, взята биопсия (аденокарцинома железисто-криброзного строения). В вышележащих отделах патологических изменений не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии от 26.07.2018 г. опухоль определялась в виде утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки, дистальный край опухоли на 91 мм проксимальнее края ануса. Опухоль инфильтрировала кишечную стенку в пределах мышечного слоя.

Признаков поражения лимфатических узлов не было. Признаков инвазии экстрамуральных сосудов не выявлено (Рисунок 17).



Рисунок 17. МРТ малого таза пациента Ю. 61 года

По данным компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости от 26.07.2018г данных за отдаленное метастазирование не выявлено.

Таким образом, пациенту на основании данных клинко-инструментального обследования был установлен диагноз: Рак прямой кишки на 10 см cT2N0M0. Пациент был обсужден мультидисциплинарным консилиумом, учитывая наличие аденокарциномы среднеампулярного отдела прямой кишки, без признаков локорегионарного и отдаленного метастазирования, принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки. Согласно протоколу исследования предоперационная подготовка выполнялась в стандартном объеме без проведения пероральной антибиотикопрофилактики (контрольная группа): механическая подготовка кишечника 3 литрами раствора полиэтиленгликоля, профилактика тромбообразования подкожным введением низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции, бритье операционного поля, за 30 минут до кожного разреза внутривенное введение цефалоспорины 3 поколения - цефоперазон 1,0 г.

Больной оперирован в плановом порядке 03.08.18г в объеме: лапароскопически-ассистируемой расширенной низкой передней резекции прямой кишки с мобилизацией левого изгиба ободочной кишки, формированием сигмо-ректального аппаратного анастомоза на расстоянии 7 см от края заднего прохода, илеостомия по Торнболлу. При интраоперационной ревизии диагностических находок не было выявлено. Оперативное вмешательство было выполнено в ранее запланированном объеме, продолжительность операции 130 минут, кровопотеря 50 мл. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата: опухоль была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой криброзного и тубулярного строения с изъязвлением, лимфоваскулярной инвазией, очагами слизееобразования. Опухоль проросла стенку кишки с началом инвазии в мезоректальную клетчатку, без инвазии в серозную оболочку. В дистальном крае резекции кишки – наименьшее расстояние до опухоли 2,0 см, циркулярном крае – наименьшее расстояние 0,6 см, крае сосудистого пучка брыжейки без элементов опухоли. В 13 лимфатических узлах мезоректальной клетчатки сигмовидной кишки, 4 лимфатических узлах клетчатки брыжейки сигмовидной кишки без метастазов опухоли.

В конце операции перед ушиванием мини-лапаротомной раны был взят мазок с брюшины мочевого пузыря. При микробиологическом исследовании мазка выявлялся *Enterococcus faecium* в концентрации 10^5 КОЕ/мл.

На 6 день после операции в области троакарной раны в правой мезогастральной области выявлена флегмона глубоких тканей с вовлечением фасциальных оболочек наружной косой мышцы живота. Также наблюдались признаки системной воспалительной реакции: гипертермия до $38,5^{\circ}\text{C}$, слабость, тахикардия до 96 ударов в минуту, лейкоцитоз – $11 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (гранулоциты – 85%), С-реактивный белок – 150 мг/л. В условиях операционной под общим наркозом выполнена ревизия и раскрытие раны на протяжении 15 см, санация и дренирование области воспаления. При микробиологическом исследовании отделяемого из области

флегмоны выявлена ассоциация микроорганизмов: *E. coli* 10^8 КОЕ/мл и *S. aureus* 10^8 КОЕ/мл. Затем проводилась антибактериальная (дорипенем 1500 мг мг в сутки) и дезинтоксикационная терапия, промывание раны растворами антисептиков с положительной динамикой. На 8 сутки после повторной операции на рану были наложены вторичные швы. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан.

Следует отметить, что у данного пациента сочетались оба фактора риска развития ИОХВ: отсутствие пероральной антибиотикопрофилактики и выявление в брюшной полости в конце операции патогенных микроорганизмов в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл (*Enterococcus faecium* 10^5 КОЕ/мл). В соответствии с составленной нами моделью (Таблица 19) вероятность развития ИОХВ у данного пациента была максимальная и составляла 34,5%.

С целью иллюстрации развития клинически выраженной несостоятельности анастомоза после резекции прямой кишки, как часто встречающегося и грозного осложнения, при наличии двух статистически значимых факторов риска – отсутствия пероральной антибиотикопрофилактики и обсемененности брюшной полости в конце операции $\geq 10^5$ КОЕ/мл, представлен клинический пример.

Пациентка М. 75 лет, 09.01.18г в плановом порядке поступила в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) с жалобами на примесь крови в стуле, дискомфорт в области заднего прохода. Жалобы отмечала в течение 2 месяцев. При обследовании по месту жительства выявлен рак прямой кишки на 5 см сT2NxMx.

Анамнез жизни: оперативных вмешательств не было. Сопутствующие заболевания: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 ст, риск 4. Антикоагулянты не принимала. Получала на постоянной основе гипотензивную терапию – лизиноприл 10 мг в сутки.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, пациентка с повышенной массой тела, нормостенического телосложения, ИМТ = 26,7 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких: везикулярное дыхание над всеми отделами, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс – 76 в мин. АД – 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, без налета. Живот не вздутый, симметричный, мягкий при пальпации, безболезненный. Перитонеальных симптомов не выявлено. Дизурических явлений не было. Из результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных показателей не было. Онкомаркеры РЭА и СА 19-9 в пределах нормы.

При пальцевом исследовании на 2 см проксимальнее зубчатой линии по задней полуокружности, определялся нижний полюс плотной бугристой опухоли, подвижной относительно стенок таза, протяженностью 3 см.

Колоноскопия от 10.12.2017 г. осмотрены все отделы толстой кишки. На 5 см от края ануса определялся дистальный край плотной бугристой, контактно кровоточивой опухоли, диаметром до 3,0 см, взята биопсия (аденокарцинома). В вышележащих отделах патологических изменений не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии от 15.01.2018 г.: опухоль определяется в виде экзофитного образования нежнеампулярного отдела прямой кишки. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 55 мм от анального края. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 19 мм. Проксимальный край опухоли располагается ниже уровня тазовой брюшины на 26 мм. Опухоль инфильтрирует кишечную стенку с 3 до 6 часов по условному циферблату, в пределах подслизистого слоя, с вероятным вовлечением внутреннего мышечного слоя. Данных за поражение регионарных лимфатических узлов нет. Потенциальный латеральный край резекции не вовлечен (Рисунок 18).



Рисунок 18. МРТ малого таза пациентки М. 75 лет

По данным компьютерной томографии от 16.12.2017 г.: данных за отдаленное метастазирование не выявлено.

Таким образом, пациентке на основании данных клинично-инструментального обследования был установлен диагноз: Рак прямой кишки на 5 см сT2N0M0. Пациентка была обсуждена мультидисциплинарным консилиумом, учитывая наличие аденокарциномы нижнеампулярного отдела прямой кишки, без признаков локорегионарного и отдаленного метастазирования, принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки. Согласно протоколу исследования предоперационная подготовка выполнялась в стандартном объеме без проведения пероральной антибиотикопрофилактики (контрольная группа): механическая подготовка кишечника 3 литрами раствора полиэтиленгликоля, профилактика тромбообразования подкожным введением низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции, бритье операционного поля, за 30 минут до кожного разреза внутривенное введение цефалоспорины 3 поколения – цефоперазон 1,0 г.

Больная оперирована в плановом порядке 11.01.18г в объеме: лапароскопически-ассистируемой, расширенной брюшно-анальной резекции прямой кишки с мобилизацией левого изгиба ободочной кишки,

формированием колоанального ручного анастомоза, илеостомия по Торнболлу. При интраоперационной ревизии диагностических находок не было выявлено. Оперативное вмешательство было выполнено в ранее запланированном объеме, продолжительность операции 180 минут, кровопотеря 60 мл. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата: низкодифференцированная аденокарцинома с очагами внеклеточного слизиобразования, изъязвлением, прорастанием подслизистого слоя, началом инвазии в циркулярный мышечный слой, лимфоваскулярной инвазией в пределах опухоли. Циркулярный край резекции кишки интактен – наименьшее расстояние до опухоли 0,6 см. Дистальный край резекции интактен – наименьшее расстояние до опухоли 2,0 см. В 14 лимфатических узлах мезоректальной клетчатки и 10 по ходу нижней брыжеечной артерии без метастазов.

В конце операции перед ушиванием мини-лапаротомной раны был взят мазок с брюшины мочевого пузыря. При микробиологическом исследовании мазка выявлялся *Staphylococcus epidermidis* в концентрации 10^5 КОЕ/мл.

На 2-е сутки после операции у пациентки отмечены клинические признаки септического шока: вялость, гипотония – артериальное давление 70/40 мм.рт.ст., лейкопения – лейкоциты $3,3 \cdot 10^9$ /л, гипоальбуминемия – 17,0 г/л. При пальцевом исследовании области колоанального анастомоза, дефект по задней полуокружности протяженностью до 1,5 см, при эндоскопическом исследовании низведенная кишка удовлетворительного кровоснабжения без признаков некроза. Пациентка в срочном порядке была прооперирована. При ревизии в полости малого таза до 100 мл мутного выпота, взят посев. Отмечались единичные наложение нитей фибрина на петлях тонкой кишки и в полости малого таза. Учитывая признаки несостоятельности колоанального анастомоза, осложнившейся развитием тазового перитонита было принято решение о разобщении анастомоза, в левой мезогастральной области сформирована одноствольная колостома. Брюшная полость и полость малого таза санированы раствором антисептика. Произведено дренирование

брюшной полости. При микробиологическом исследовании выпота в малом тазу выявлена ассоциация микроорганизмов: *Enterococcus faecium* 10^6 КОЕ/мл и *Escherichia coli* 10^8 КОЕ/мл.

В послеоперационном периоде проводилось регулярное промывание брюшной полости и малого таза растворами антисептиков, инфузионная терапия – солевые растворы, антибактериальная терапия – дорипенем 1500 мг в сутки, тигециклин 100 мг в сутки. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациентки, нормализация клинико-лабораторных показателей. Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана на 14 сутки после повторного оперативного вмешательства.

Следует отметить, что у данной пациентки сочетались оба фактора риска развития ИОХВ: отсутствие пероральной антибиотикопрофилактики и выявление в брюшной полости в конце операции патогенных микроорганизмов в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл (*Staphylococcus epidermidis* 10^5 КОЕ/мл). В соответствии с составленной нами моделью (Таблица 19) вероятность развития ИОХВ у нее была максимальной и составляла 34,5%.

С целью иллюстрации развития клинически выраженной несостоятельности анастомоза после резекции прямой кишки при отсутствии двух статистически значимых факторов риска – отсутствия пероральной антибиотикопрофилактики и обсемененности брюшной полости в конце операции $\geq 10^5$ КОЕ/мл, представлен клинический пример.

Пациент К. 59 лет, 05.02.18 г в плановом порядке поступил в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) с жалобами на периодические выделения ярко алой крови во время дефекации, тянущие боли в левых отделах живота. Жалобы отмечал в течение 3 месяцев. При обследовании по месту жительства выявлен рак прямой кишки на 10 см сТ3NхMх.

Анамнез жизни: оперативных вмешательств не было. Сопутствующие заболеваний нет.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, пациент нормального питания, нормостенического телосложения, ИМТ = 24,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких: везикулярное дыхание над всеми отделами, хрипов нет, ЧДД – 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс – 78 в мин. АД – 120/76 мм рт. ст. Язык влажный, без налета. Живот не вздутый, симметричный, мягкий при пальпации, безболезненный. Перитонеальных симптомов не выявлено. Дизурических явлений не было. Из результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных показателей не было. Онкомаркеры РЭА и СА 19-9 в пределах нормы.

При пальцевом исследовании на 10 см от заднего прохода пальпируется опухолевидное образование, подвижное.

Колоноскопия от 29.01.2018 г. осмотрены все отделы толстой кишки. От уровня 10 до 15 см от края ануса определяется экзофитная опухоль, занимающая левую полуокружность и заполняющая до 1/2 просвета кишки, опухоль вишневого цвета, плотная, бугристая, контактно кровоточит, взята биопсия (умеренно дифференцированная аденокарцинома). В вышележащих отделах патологических изменений не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии от 25.01.2018 г.: опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок среднеампулярного отдела прямой кишки. Дистальный край опухоли определяется на расстоянии 93мм от анального края. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 35мм. Проксимальный край опухоли располагается ниже уровня тазовой брюшины на 4мм. Опухоль инфильтрирует кишечную стенку на 12-5 часах, опухоль распространяется в клетчатку на глубину до 2мм. В мезоректальной клетчатке определяются два лимфатические узла, размерами до 6мм неоднородного МР-сигнала. Потенциальный латеральный край резекции не вовлечен (Рисунок 19).



Рисунок. 19 МРТ малого таза пациент К. 59 лет.

По данным компьютерной томографии от 29.01.2018 г.: данных за отдаленное метастазирование не выявлено.

Таким образом, пациенту на основании данных клинико-инструментального обследования был установлен диагноз: Рак прямой кишки на 5 см cT3N1M0. Пациент был обсужден мультидисциплинарным консилиумом, учитывая наличие аденокарциномы нижнеампулярно отдела прямой кишки, без признаков локорегионарного и отдаленного метастазирования, принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме низкой передней резекции прямой кишки. Согласно протоколу исследования предоперационная подготовка выполнялась в стандартном объеме с проведением пероральной антибиотикопрофилактики (основная группа) - метронидазол 500 мг и эритромицин 500 мг после начала механической подготовки кишечника 3 литрами раствора полиэтиленгликоля в 17.00, 20.00 и 22.00, профилактика тромбообразования подкожным введением низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции, бритье операционного поля, за 30 минут до кожного разреза внутривенное введение цефалоспорины 3 поколения – цефоперазон 1,0 г.

Больной оперирован в плановом порядке 06.02.18г в объеме: расширенная низкая передняя резекция прямой кишки с мобилизацией левого

изгиба ободочной кишки, с формированием аппаратного колоректального анастомоза конец-в-конец на уровне 6 см от края ануса, илеостомия по Торнболлу. При интраоперационной ревизии диагностических находок не было выявлено. Оперативное вмешательство было выполнено в ранее запланированном объеме, продолжительность операции 120 минут, кровопотеря 80 мл. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата: умеренно дифференцированная аденокарцинома железисто-криброзного строения с изъязвлением по поверхности, лимфоваскулярной инвазией с наличием опухолевых эмболов в мелких сосудах стенки кишки. Опухоль прорастает стенку кишки с началом инвазии мезоректальной клетчатки. В дистальном крае резекции кишки, циркулярном крае без элементов опухоли. В 5 из 28 лимфатических узлов мезоректальной клетчатки - метастазы аденокарциномы с очагами инвазии опухоли за капсулу в части узлов. В 10 лимфатических узлах клетчатки брыжейки сигмовидной кишки без метастазов опухоли.

В конце операции перед ушиванием мини-лапаротомной раны был взят мазок с брюшины мочевого пузыря. При микробиологическом исследовании мазка выявлялся *Streptococcus gallolyticus* в концентрации 10^4 КОЕ/мл.

На 4 сутки после операции пациент отметил гипертермию – до $37,5^{\circ}\text{C}$, боли в области заднего прохода. Лабораторные показатели: С-реактивный белок 170 мг/л. При пальцевом исследовании выявлен дефект в области анастомоза по задней полуокружности до 2,5 см в диаметре, по дренажу из полости малого таза до 100 мл мутного отделяемого – взят посев для микробиологического исследования (*Staphylococcus epidermidis* 10^8 КОЕ/мл). Учитывая наличие отключающей илеостомы и умеренную выраженность симптоматики, пациенту была назначена антибактериальная терапия – дорипенем 1500 мг в сутки, на фоне которой наблюдалась нормализация клинико-лабораторных показателей. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 10 сутки после оперативного вмешательства.

Следует отметить, что у данного пациента отсутствовали оба фактора риска развития ИОХВ: выполнялась пероральная антибиотикопрофилактика и выявлялись в брюшной полости в конце операции патогенные микроорганизмы в концентрации $<10^5$ КОЕ/мл (*Staphylococcus gallolyticus* 10^4 КОЕ/мл). В соответствии с составленной нами моделью (Таблица 19) вероятность развития ИОХВ у данного пациента была минимальная, составив 2,1%.

3.4 Резюме

При анализе результатов выявлено, что пероральная антибиотикопрофилактика вызывает статистически значимое снижение общей частоты ИОХВ до 2/57 (3,5%) по сравнению с контрольной группой 12/59 (22%) ($p=0,002$), в том числе поверхностных с 8,6% до 0% ($p=0,03$) и органо-пространственных ИОХВ с 15,2% до 3,5% ($p=0,03$).

При анализе степени тяжести послеоперационных осложнений частота, соответствовавших II степени по Clavien-Dindo, была статистически значимо ниже в группе пероральной антибиотикопрофилактики и составила 2/57 (4%) против 10/59 (19%) в контрольной ($p=0,03$). При выполнении мультифакторного анализа 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, $p=0,008$).

Заключение

Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства одна из самых актуальных проблем современной колоректальной хирургии. Согласно данным мировой литературы, частота ИОХВ после операций на толстой кишке составляет 9-24%. ИОХВ оказывают отрицательное влияние не только на экономическую составляющую лечения, вызывая увеличение послеоперационного койко-дня и расходов на лечение пациента более чем в 3 раза, но вызывают снижение пятилетней общей выживаемости на 18% [8, 18, 27, 32, 33, 37, 42, 44, 57, 65, 67, 70, 73, 76]. В связи с этим особый интерес представляет разработка новых методов профилактики ИОХВ.

Основным этиологическим фактором развития ИОХВ в колоректальной хирургии является патогенная микрофлора толстой кишки больного. В связи с этим применение до операции антибактериальных препаратов является наиболее этиологически обоснованным методом профилактики ИОХВ [55].

Учитывая тот факт, что внутривенная антибиотикопрофилактика является общепринятым стандартом более чем на 40% снижающая частоту ИОХВ, эффективность которой была доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях, а также в мета-анализе Nelson et al., особый интерес представляет профилактическое применение пероральных антибактериальных препаратов [62].

Начиная с 1978 года было проведено множество исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики в снижении частоты ИОХВ после операций на толстой кишке. Однако данные исследования имели противоречивые результаты: от полного отсутствия статистически значимого эффекта до выраженного снижения частоты ИОХВ [9, 13, 20, 24, 26, 30, 34, 38, 40, 45–47, 49, 50, 52, 54, 58–60, 63, 64, 66, 71, 74, 75, 77, 81]. В связи с этим нами был выполнен систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ данных эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии.

При выполнении сетевого мета-анализа 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; $p=0,02$).

Качество исследований, включенных в сетевой мета-анализ, 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 мета-анализ 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.

С 11 ноября 2017 г по 1 февраля 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.

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. [55].

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.

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.

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 ($p=0,4$).

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.

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%) ($p=0,5$).

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 ($p=0,1$).

Была выполнена оценка тяжести послеоперационных осложнений в соответствии со шкалой Clavien-Dindo [17]. 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 (III 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.

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, $p=0,006$).

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 16).

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 (Рисунок 14. ROC-кривая зависимости между обсемененностью брюшной полости в конце операции и частотой ИОХВ. Площадь под кривой 0,83 (95% ДИ: 0,73-0,93, $p=0,02$)

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, $p=0,008$).

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.

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.

Пероральная антибиотикопрофилактика – доступный и простой в исполнении метод профилактики ИОХВ при резекции прямой кишки, который должен быть рекомендован для широкого применения при оперативном лечении заболеваний толстой кишки.

Выводы

1. При сетевом мета-анализе 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/мл 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.

Литература

1. Асланов Б.И. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. / Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. // Федеральные клинические рекомендации. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). Москва – 2014. – С.1–42.
2. Гусаров В.. Оптимизация антибиотикопрофилактики в хирургической колопроктологии / Гусаров В., Стойко Ю.М., Левчук А.Л. // Анналы хирургии – 2019. – Т. 24 – № 2 – С.108–114.
3. Зитта Д.В. Влияние механической предоперационной подготовки кишечника на течение раннего послеоперационного периода / Зитта Д.В., Субботин М.В., Терёхина Н.А.// Колопроктология - 2010. - Т.33 - №3 - С.14-19.
4. Кит О.И. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты/ Кит О.И., Геворкян, Ю.А. Солдаткина Н.В. // Колопроктология – 2016. – Т. 55 – № 1 – С.48–53.
5. Чиссов В.И. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки / Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В. // Российский онкологический журнал – 2012. – № 3 – С.4–7.
6. Шельгин Ю.А. Прокальцитонин и С-реактивный белок - ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Шельгин Ю. А. , Тарасов М. А., Сухина М. А., Зароднюк И. В. Р.Е.Г. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии – 2017. – Т. 1 – № 27 – С.93–100.
7. Шельгин Ю.А. Роль антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом / Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Пилиев Д.В.,

Сушков О.И. // Колопроктология – 2016. – Т. 56 – № 2 – С.25–31.

8. Aimaq R. Surgical site infection rates in laparoscopic versus open colorectal surgery. / Aimaq R., Akopian G., Kaufman H.S. // The American surgeon – 2011. – V. 77 – № 10 – P.1290–1294.

9. Anjum N. A Randomized Control Trial of Preoperative Oral Antibiotics as Adjunct Therapy to Systemic Antibiotics for Preventing Surgical Site Infection in Clean Contaminated, Contaminated, and Dirty Type of Colorectal Surgeries. / Anjum N., Ren J., Wang G., Li G., Wu X., Dong H., Wu Q., Li J. // Diseases of the colon and rectum – 2017. – V. 60 – № 12 – P.1291–1298.

10. Atkinson S.J. In the Absence of a Mechanical Bowel Prep, Does the Addition of Pre-Operative Oral Antibiotics to Parental Antibiotics Decrease the Incidence of Surgical Site Infection after Elective Segmental Colectomy? / Atkinson S.J., Swenson B.R., Hanseman D.J., Midura E.F., Davis B.R., Rafferty J.F., Abbott D.E., Shah S.A., Paquette I.M. // Surgical infections – 2015. – V. 16 – № 6 – P.728–732.

11. Bartlett J.G. Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. / Bartlett J.G., Condon R.E., Gorbach S.L., Clarke J.S., Nichols R.L., Ochi S. // Annals of surgery – 1978. – V. 188 – № 2 – P.249–254.

12. Baum M.L. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. / Baum M.L., Anish D.S., Chalmers T.C., Sacks H.S., Smith H.J., Fagerstrom R.M. // The New England journal of medicine – 1981. – V. 305 – № 14 – P.795–799.

13. Bellows C.F. Combination of oral non-absorbable and intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone in the prevention of surgical site infections after colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. / Bellows C.F., Mills K.T., Kelly T.N., Gagliardi G. // Techniques in coloproctology – 2011. – V.

15 – № 4 – P.385–395.

14. Bhattacharjee P.K. An Open-Label Prospective Randomized Controlled Trial of Mechanical Bowel Preparation vs Nonmechanical Bowel Preparation in Elective Colorectal Surgery: Personal Experience. / Bhattacharjee P.K., Chakraborty S. // *The Indian journal of surgery* – 2015. – V. 77 – № Suppl 3 – P.1233–1236.

15. Bratzler D.W. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. / Bratzler D.W., Houck P.M. // *American journal of surgery* – 2005. – V. 189 – № 4 – P.395–404.

16. Cannon J.A. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. / Cannon J.A., Altom L.K., Deierhoi R.J., Morris M., Richman J.S., Vick C.C., Itani K.M.F., Hawn M.T. // *Diseases of the colon and rectum* – 2012. – V. 55 – № 11 – P.1160–1166.

17. Clavien P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. / Clavien P.A., Barkun J., Oliveira M.L. de, Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., Santibanes E. de, Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. // *Annals of surgery* – 2009. – V. 250 – № 2 – P.187–196.

18. Colas-Ruiz E. Incidence of surgical site infection and risk factors in rectal surgery: A prospective cohort study. / Colas-Ruiz E., Del-Moral-Luque J.A., Gil-Yonte P., Fernandez-Cebrian J.M., Alonso-Garcia M., Villar-Del-Campo M.C., Duran-Poveda M., Rodriguez-Caravaca G. // *Cirugia espanola* – 2018. – V. 96 – № 10 – P.640–647.

19. Condon R.E. Oral antibiotics in elective colorectal operations. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1978. – V. 147. – № 3. – P. 412–413

20. Condon R.E. Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. / Condon R.E., Nichols R.L., Bartlett J.G. // *American journal of surgery* – 1986. – V. 152 – № 5 – P.564–566.

21. Deierhoi R.J. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter. / Deierhoi R.J., Dawes L.G., Vick C., Itani K.M.F., Hawn M.T. // *Journal of the American College of Surgeons* – 2013. – V. 217 – № 5 – P.763–769.
22. DiPiro J.T. Short-term prophylaxis in clean-contaminated surgery. / DiPiro J.T. // *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* – 1999. – V. 11 – № 6 – P.551–555.
23. Eagye K.J. Deep and organ/space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs. / Eagye K.J., Nicolau D.P. // *American journal of surgery* – 2009. – V. 198 – № 3 – P.359–367.
24. Edmondson H.T. Prophylactic antibiotics in colon surgery. / Edmondson H.T., Rissing J.P. // *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* – 1983. – V. 118 – № 2 – P.227–231.
25. Englesbe M.J. A statewide assessment of surgical site infection following colectomy: the role of oral antibiotics. / Englesbe M.J., Brooks L., Kubus J., Luchtefeld M., Lynch J., Senagore A., Eggenberger J.C., Velanovich V., Campbell D.A.J. // *Annals of surgery* – 2010. – V. 252 – № 3 – P.514–520.
26. Espin-Basany E. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? / Espin-Basany E., Sanchez-Garcia J.L., Lopez-Cano M., Lozoya-Trujillo R., Medarde-Ferrer M., Armadans-Gil L., Alemany-Vilches L., Armengol-Carrasco M. // *International journal of colorectal disease* – 2005. – V. 20 – № 6 – P.542–6.
27. Eto K. Standardization of surgical procedures to reduce risk of anastomotic leakage, reoperation, and surgical site infection in colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study of 1189 patients. / Eto K., Urashima M., Kosuge M., Ohkuma M., Noaki R., Neki K., Ito D., Takeda Y., Sugano H., Yanaga K. // *International journal of colorectal disease* – 2018. – V. 33 – № 6 – P.755–762.
28. Fan Y. The incidence and distribution of surgical site infection in mainland

China: a meta-analysis of 84 prospective observational studies. / Fan Y., Wei Z., Wang W., Tan L., Jiang H., Tian L., Cao Y., Nie S. // *Scientific reports* – 2014. – V. 4 – P.6783.

29. Fujita S. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. / Fujita S., Saito N., Yamada T., Takii Y., Kondo K., Ohue M., Ikeda E., Moriya Y. // *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) – 2007.* – V. 142 – № 7 – P.657–661.

30. Garfinkle R. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching. / Garfinkle R., Abou-Khalil J., Morin N., Ghitulescu G., Vasilevsky C.-A., Gordon P., Demian M., Boutros M. // *Diseases of the colon and rectum* – 2017. – V. 60 – № 7 – P.729–737.

31. Gomila A. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. / Gomila A., Carratala J., Camprubi D., Shaw E., Badia J.M. feminine, Cruz A., Aguilar F., Nicolas C., Marron A., Mora L., Perez R., Martin L., Vazquez R., Lopez A.F., Limon E., Gudiol F., Pujol M. // *Antimicrobial resistance and infection control* – 2017. – V. 6 – P.40.

32. Gomila A. Current outcomes and predictors of treatment failure in patients with surgical site infection after elective colorectal surgery. A multicentre prospective cohort study. / Gomila A., Badia J.M., Carratala J., Serra-Aracil X., Shaw E., Diaz-Brito V., Castro A., Espejo E., Nicolas C., Piriz M., Brugues M., Obradors J., Lerida A., Cuquet J., Limon E., Gudiol F., Pujol M. // *The Journal of infection* – 2017. – V. 74 – № 6 – P.555–563.33.

33. Guzman-Pruneda F.A. Compliance with preoperative care measures reduces surgical site infection after colorectal operation. / Guzman-Pruneda F.A., Husain S.G., Jones C.D., Beal E.W., Porter E., Grove M., Moffatt-Bruce S., Schmidt C.R.

// Journal of surgical oncology – 2019. – V 119 – 4 – P. 497-502

34. Hata H. Oral and Parenteral Versus Parenteral Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Colorectal Surgery (JMTO PREV 07-01): A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Trial. / Hata H., Yamaguchi T., Hasegawa S., Nomura A., Hida K., Nishitai R., Yamanokuchi S., Yamanaka T., Sakai Y. // Annals of surgery – 2016. – V. 263 – № 6 – P.1085–1091.

35. Higgins JPT The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. / Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, JAC S. // British Medical Journal – 2011. – V. 343 – P.889–893.

36. Hjalmarsson C. Orally Administered Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Metronidazole as Infection Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. / Hjalmarsson C., Karlberg J., Tornqvist P., Arbman G., Frisk B., Modin M. // Surgical infections – 2015. – V. 16 – № 5 – P.604–610.

37. Hoang S.C. Colon and rectal surgery surgical site infection reduction bundle: To improve is to change. / Hoang S.C., Klipfel A.A., Roth L.A., Vrees M., Schechter S., Shah N. // American journal of surgery – 2019. – V. 217 – № 1 – P.40–45.

38. Ikeda A. Randomized clinical trial of oral and intravenous versus intravenous antibiotic prophylaxis for laparoscopic colorectal resection. / Ikeda A., Konishi T., Ueno M., Fukunaga Y., Nagayama S., Fujimoto Y., Akiyoshi T., Yamaguchi T. // The British journal of surgery – 2016. – V. 103 – № 12 – P.1608–1615.

39. Ishibashi K. Short-term intravenous antimicrobial prophylaxis in combination with preoperative oral antibiotics on surgical site infection and methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in elective colon cancer surgery: results of a prospective randomized t / Ishibashi K., Kuwabara K., Ishiguro T., Ohsawa T., Okada N., Miyazaki T., Yokoyama M., Ishida H. // Surgery today – 2009. – V. 39 – № 12 – P.1032–1039.

40. Ishida H. Impact of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after elective colorectal surgery. Results of a prospective randomized trial. / Ishida H., Yokoyama M., Nakada H., Inokuma S., Hashimoto D. // *Surgery today* – 2001. – V. 31 – № 11 – P.979–983.
41. Itani K.M.F. Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. / Itani K.M.F., Jensen E.H., Finn T.S., Tomassini J.E., Abramson M.A. // *Surgical infections* – 2008. – V. 9 – № 2 – P.131–137.
42. Kamboj M. Risk of Surgical Site Infection (SSI) following Colorectal Resection Is Higher in Patients With Disseminated Cancer: An NCCN Member Cohort Study. / Kamboj M., Childers T., Sugalski J., Antonelli D., Bingener-Casey J., Cannon J., Cluff K., Davis K.A., Dellinger E.P., Dowdy S.C., Duncan K., Feddersen J., Glasgow R., Hall B., Hirsch M., Hutter M., Kimbro L., Kuvshinoff B., Makary M., Morris M., Nehring S., Ramamoorthy S., Scott R., Sovel M., Strong V., Webster A., Wick E., Aguilar J.G., Carlson R., Sepkowitz K. // *Infection control and hospital epidemiology* – 2018. – V. 39 – № 5 – P.555–562.
43. Keighley M.R. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. / Keighley M.R., Arabi Y., Alexander-Williams J., Youngs D., Burdon D.W. // *Lancet (London, England)* – 1979. – V. 1 – № 8122 – P.894–897.
44. Kerin Povšič M. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery / Kerin Povšič M., Ihan A., Beovič B. // *Surgical Infections* – 2016. – V. 17 – № 6 – P.700–712.
45. Kiran R.P. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. / Kiran R.P., Murray A.C.A., Chiuzan C., Estrada D., Forde

K. // *Annals of surgery* – 2015. – V. 262 – № 3 – P.415–416.

46. Kling P.A. Oral prophylaxis with neomycin and erythromycin in colorectal surgery. More proof for efficacy than failure. / Kling P.A., Dahlgren S. // *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) – 1989.* – V. 124 – № 6 – P.705–707.

47. Kobayashi M. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. / Kobayashi M., Mohri Y., Tonouchi H., Miki C., Nakai K., Kusunoki M. // *Surgery today – 2007.* – V. 37 – № 5 – P.383–388.

48. Konishi T. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. / Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J., Nagawa H. // *Annals of surgery – 2006.* – V. 244 – № 5 – P.758–763.

49. Korb M.L. Adoption of preoperative oral antibiotics decreases surgical site infection for elective colorectal surgery. / Korb M.L., Hawn M.T., Singletary B.A., Cannon J.A., Heslin M.J., O'Brien D.M., Morris M.S. // *The American surgeon – 2014.* – V. 80 – № 9 – P.270-273.

50. Koullouros M. The role of oral antibiotics prophylaxis in prevention of surgical site infection in colorectal surgery. / Koullouros M., Khan N., Aly E.H. // *International journal of colorectal disease – 2017.* – V. 32 – № 1 – P.1–18.

51. Krapohl G.L. Bowel preparation for colectomy and risk of clostridium difficile infection / Krapohl G.L., Phillips L.R.S., Campbell D.A., Hendren S., Banerjee M., Metzger B., Morris A.M. // *Diseases of the Colon and Rectum – 2011.* – V. 54 – №7 – P.810-817

52. Lewis R.T. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. / Lewis R.T. // *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie – 2002.* – V. 45 – № 3 – P.173–180.

53. Liberati A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. // *BMJ* – 2009. – V. 339 – № 21 – P.2700.

54. Machuca I. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. / Machuca I., Gutierrez-Gutierrez B., Perez Cortes S., Gracia-Ahufinger I., Serrano J., Madrigal M.D., Barcala J., Rodriguez-Lopez F., Rodriguez-Bano J., Torre-Cisneros J. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy* – 2016. – V. 71 – № 11 – P.3242–3249.

55. Mangram A.J. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 / Mangram A.J., Horan T.C., Pearson L.M., Silver C.L., Jarvis W.R., The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Infection Control and Hospital Epidemiology* – 1999. – V. 20 – № 4 – P.250–280.

56. Mangram A.J. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. / Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. // *American journal of infection control* – 1999. – V. 27 – № 2 – P.97–132;

57. Martin D. Timing, diagnosis, and treatment of surgical site infections after colonic surgery: prospective surveillance of 1263 patients. / Martin D., Hubner M., Moulin E., Pache B., Clerc D., Hahnloser D., Demartines N., Grass F. // *The Journal of hospital infection* – 2018. – V. 100 – № 4 – P.393–399.

58. Matheson D.M. Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. / Matheson D.M., Arabi Y., Baxter-Smith D., Alexander-Williams J., Keighley M.R. // *The British journal of surgery* – 1978. – V. 65 – № 9 – P.597–600.

59. Mik M. Preoperative oral antibiotics reduce infections after colorectal cancer surgery. / Mik M., Berut M., Trzcinski R., Dziki L., Buczynski J., Dziki A. // *Langenbeck's archives of surgery* – 2016. – V. 401 – № 8 – P.1153–1162.
60. Morris M.S. Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. / Morris M.S., Graham L.A., Chu D.I., Cannon J.A., Hawn M.T. // *Annals of surgery* – 2015. – V. 261 – № 6 – P.1034–1040.
61. Nelson R.L. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. / Nelson R.L., Gladman E., Barbateskovic M. // *The Cochrane database of systematic reviews* – 2014. – № 5 – P.CD001181.
62. Nelson R.L. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. / Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. // *The Cochrane database of systematic reviews* – 2009. – № 1 – C.CD001181.
63. Nohr M. Prophylactic single-dose fosfomycin and metronidazole compared with neomycin, bacitracin, metronidazole and ampicillin in elective colorectal operations. / Nohr M., Andersen J.C., Juul-Jensen K.E. // *Acta chirurgica Scandinavica* – 1990. – V. 156 – № 3 – P.223–230.
64. Ohman K.A. Combination of Oral Antibiotics and Mechanical Bowel Preparation Reduces Surgical Site Infection in Colorectal Surgery. / Ohman K.A., Wan L., Guthrie T., Johnston B., Leinicke J.A., Glasgow S.C., Hunt S.R., Mutch M.G., Wise P.E., Silveira M.L. // *Journal of the American College of Surgeons* – 2017. – V. 225 – № 4 – P.465–471.
65. Ohno M. Evaluation of economic burden of colonic surgical site infection at a Japanese hospital. / Ohno M., Shimada Y., Satoh M., Kojima Y., Sakamoto K., Hori S. // *The Journal of hospital infection* – 2018. – V. 99 – № 1 – P.31–35.
66. Ozdemir S. The effects of preoperative oral antibiotic use on the development of surgical site infection after elective colorectal resections: A retrospective cohort

analysis in consecutively operated 90 patients. / Ozdemir S., Gulpinar K., Ozis S.E., Sahli Z., Kesikli S.A., Korkmaz A., Gecim I.E. // International journal of surgery (London, England) – 2016. – V. 33 Pt A – P.102–108.

67. Pochhammer J. Colorectal Surgical Site Infections and Their Causative Pathogens: Differences between Left- and Right-Side Resections. / Pochhammer J., Kohler J., Schaffer M. // Surgical infections – 2019. – V. 20 – № 1 – P.62–70.

68. Reddy B.S. Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery. / Reddy B.S., Gatt M., Sowdi R., MacFie J. // Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland – 2006. – V. 8 – № 7 – P.596–600.

69. Rollins K.E. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis / Rollins K.E., Javanmard-Emamghissi H., Lobo D.N. // World Journal of Gastroenterology – 2018. – V. 24 – № 4 – P.519–536.

70. Rudder N.J. Reduction of surgical site infections in colorectal surgery: A 10-year experience from an independent academic medical center. / Rudder N.J., Borgert A.J., Kallies K.J., Smith T.J., Shapiro S.B. // American journal of surgery – 2018. – 217 – № 8 – P.1089-1093.

71. Sadahiro S. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. / Sadahiro S., Suzuki T., Tanaka A., Okada K., Kamata H., Ozaki T., Koga Y. // Surgery – 2014. – V. 155 – № 3 – P.493–503.

72. Scarborough J.E. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Analysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. / Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. // Annals of surgery – 2015. – V. 262 – № 2 – P.331–337.

73. Silvestri M. Modifiable and non-modifiable risk factors for surgical site infection

after colorectal surgery: a single-center experience. / Silvestri M., Dobrinja C., Scomersi S., Giudici F., Turollo A., Princic E., Luzzati R., Manzini N. de, Bortul M. // *Surgery today* – 2018. – V. 48 – № 3 – P.338–345.

74. Stellato T.A. Antibiotics in elective colon surgery. A randomized trial of oral, systemic, and oral/systemic antibiotics for prophylaxis. / Stellato T.A., Danziger L.H., Gordon N., Hau T., Hull C.C., Zollinger R.M.J., Shuck J.M. // *The American surgeon* – 1990. – V. 56 – № 4 – P.251–254.

75. Taylor E.W. Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. / Taylor E.W., Lindsay G. // *World journal of surgery* – 1994. – V. 18 – № 6 – P.926–31.

76. Toh J.W.T. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. / Toh J.W.T., Phan K., Hitos K., Pathma-Nathan N., El-Khoury T., Richardson A.J., Morgan G., Engel A., Ctercteko G. // *JAMA network open* – 2018. – V. 1 – № 6 – P.e183226.

77. Toneva G.D. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. / Toneva G.D., Deierhoi R.J., Morris M., Richman J., Cannon J.A., Altom L.K., Hawn M.T. // *Journal of the American College of Surgeons* – 2013. – V. 216 – № 4 – P.753–756.

78. Vargish T. A randomized prospective evaluation of orally administered antibiotics in operations on the colon. / Vargish T., Crawford L.C., Stallings R.A., Wasilauskas B.L., Myers R.T. // *Surgery, gynecology & obstetrics* – 1978. – V. 146 – № 2 – P.193–198.

79. Weaver M. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. / Weaver M., Burdon D.W., Youngs D.J., Keighley M.R. // *American journal of surgery* – 1986. – V. 151 – № 4 – P.437–442.

80. Wheeler D.C. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. / Wheeler D.C., Hickson D.A., Waller L.A. // Computational statistics & data analysis – 2010. – V. 54 – № 6 – P.1657–1671.

81. Wirth U. Local antibiotic decontamination to prevent anastomotic leakage short-term outcome in rectal cancer surgery. / Wirth U., Rogers S., Haubensak K., Schopf S., Ahnen T. von, Schardey H.M. // International journal of colorectal disease – 2017. – V. 33 – №1 – P. 53-60