

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР КОЛОПРОКТОЛОГИИ
ИМ А.Н. РЫЖИХ»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПИЛИЕВ ДМИТРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

**АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ЛИКВИДАЦИИ
ПРЕВЕНТИВНЫХ КИШЕЧНЫХ СТОМ**

(14.01.17 – Хирургия)

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

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Ю.А. Шельгин**

Москва 2016 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список использованных сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Современное состояние проблемы антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии (обзор литературы).	10
1.1 Факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства.	12
1.2 Основные принципы и методики антибиотикопрофилактики.	14
1.3 Принципы организации работы стационара по снижению частоты развития инфекции в области хирургического вмешательства.	26
Глава 2. Материалы и методы исследований.	31
2.1 Дизайн исследования.	31
2.2 Характеристика клинических наблюдений.	33
2.3 Клинический осмотр, инструментальные и лабораторные исследования.	38
2.4 Шкала оценки степени выраженности воспаления операционной раны.	45
2.5 Подготовка пациентов к оперативному вмешательству и техника выполнения операции.	55
2.6 Клинико-экономические методы исследований.	57
2.7 Статистические методы оценки результатов.	58
Глава 3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных с превентивными кишечными стомами.	59
3.1 Результаты хирургического лечения.	59
3.2 Частота и структура послеоперационных осложнений.	61
3.3 Результаты микробиологических исследований.	77

3.3.1	Состояние кишечной микрофлоры у больных с превентивными кишечными стомами.	78
3.3.2	Влияние антибиотикопрофилактики на состояние кишечной микрофлоры у оперированных больных.	83
3.4	Результаты клинико-экономического анализа.	87
	Обсуждение.	89
	Выводы.	100
	Практические рекомендации.	100
	Список литературы.	102

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААД - антибиотикоассоциированная диарея

АБП - антибиотикопрофилактика

АБ - антибиотик

А/К - амоксициллин/клавулановая кислота

БАР - брюшно-анальная резекция прямой кишки

ИМТ - индекс массы тела

ИОХВ - инфекция в области хирургического вмешательства

КАИ - *Clostridium*-ассоциированная инфекция

КОЕ/г - колониеобразующие единицы на грамм биоматериала

КПЭ - колпроктэктомия

КРО - колоректальные операции

КТ - компьютерная томография

КЭ - колэктомия

МПК - механическая подготовка кишки

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПР - низкая передняя резекция

ОШ - отношение шансов

ПР - передняя резекция

РВО - реконструктивно-восстановительная операция

СРОК - субтотальная резекция ободочной кишки

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

MRSA - метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*

ВВЕДЕНИЕ

Формирование временных петлевых (разгрузочных) кишечных стом при различных операциях на кишечнике считается эффективным методом профилактики послеоперационных осложнений со стороны дистальнее расположенного кишечного анастомоза [6, 58, 116], и применяется как общими, так и колоректальными хирургами. При этом, наибольшее значение для реабилитации и улучшения качества жизни стомированных больных играют именно восстановительные операции, как заключительный этап хирургического лечения основного заболевания. Эти операции возвращают человека к нормальной жизнедеятельности за счет улучшения физического состояния, эмоционального и социального благополучия в повседневной жизни.

Сложность операций, направленных на ликвидацию временных петлевых кишечных стом, часто недооценивается не только самими пациентами, но и хирургами, и обусловлена не только их техническим исполнением, но иногда тяжестью послеоперационного периода при развившихся послеоперационных осложнениях, в первую очередь инфекционно-воспалительного характера [93, 106]. При этом, одним из наиболее часто обсуждаемых вопросов является необходимость применения антибиотикопрофилактики (АБП) у этих больных.

Наряду с бесспорными положительными качествами антибиотики (АБ) обладают и некоторыми побочными свойствами. В частности, в хирургии толстой кишки побочные действия антибиотиков проявляются чаще всего в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД), крайним, и наиболее тяжелым проявлением которой является псевдомембранозный колит. При отсутствии лечения или развитии фульминантной формы псевдомембранозного колита летальность достигает 40% [10, 12, 13, 14, 16, 20].

В настоящее время общепризнанным считается, что у пациентов, подвергающихся вмешательствам на кишечнике, необходимо проводить периоперационную АБП. В то же время небольшой объем хирургической травмы

при закрытии превентивной кишечной стомы, непродолжительное время операции, сохранность иммунного статуса пациентов возможно позволили бы отказаться от рутинного применения АБП у ряда пациентов, что снизит вероятность развития побочных эффектов препаратов и общие затраты на лечение.

Ухудшает ситуацию также нерациональное и неконтролируемое назначение антибиотиков, вызывая экспонентное увеличение доли штаммов полирезистентных бактерий и уменьшая возможность применения АБ группы "резерва" [9].

В последние два десятилетия вопрос применения антибиотиков, как рутинного метода профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, стал рассматриваться в мировой медицинской практике не только с точки зрения побочного воздействия на организм, но и с точки зрения экономической эффективности, что также повышает актуальность его решения [74, 88, 91, 129].

В мире предложены десятки схем АБП для применения в колоректальной хирургии, однако нам не удалось обнаружить в литературе публикаций, в которых бы убедительно были продемонстрированы преимущества тех или иных схем [54, 76, 87, 94, 98, 111]. Особенностью большинства операций на толстой кишке является "условно-инфицированный" их характер, что обусловлено вскрытием просвета кишечной трубки, наиболее контаминированной бактериями по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта [54, 76, 87, 94, 98, 111]. Авторы указывают на потребность в дальнейших исследованиях в этом направлении и рекомендуют придерживаться курса максимально ограниченного применения антибиотиков в послеоперационном периоде [54, 74].

В связи с этим, в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России с 01.11.2013 г. по 15.03.2016 г. проведено проспективное рандомизированное исследование, целью которого было определить безопасность отказа от АБП у пациентов, подвергающихся закрытию превентивных кишечных стом.

Цель исследования.

Определить безопасность отказа от антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом.

Задачи исследования

1. Разработать шкалу оценки степени выраженности воспаления операционной раны для объективизации выявленных изменений.
2. Сравнить непосредственные результаты ликвидации превентивных кишечных стом с антибиотикопрофилактикой и без нее.
3. Оценить качественный и количественный состав просветного микробиоценоза кишечника в анализируемых группах больных до- и после ликвидации превентивной кишечной стомы.
4. Провести экономическую оценку хирургического лечения пациентов с превентивными кишечными стомами, сопровождающуюся антибиотикопрофилактикой и без нее.

Научная новизна

1. Разработана оригинальная шкала оценки степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивных кишечных стом.
2. Впервые проведено проспективное рандомизированное исследование, которое показало, что отказ от рутинного применения антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом достоверно не влияет на характер и частоту послеоперационных осложнений.
3. Проведенное исследование продемонстрировало, что даже однократное введение препарата в качестве АБП может оказать отрицательное воздействие на аутохтонную микрофлору и, тем самым, снизить колонизационную резистентность макроорганизма и создать благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры.

Практическая значимость работы

1. Разработано приспособление для сбора биоматериала, направляемого для исследования в лабораторию микробиологии.
2. Установлено, что отказ от антибиотикопрофилактики у ряда больных позволяет снизить частоту побочных эффектов применения антибиотиков.
3. Средняя стоимость лечения одного пациента с превентивной кишечной стомой без АБП на 8892,09 рублей меньше, чем при профилактическом назначении антибиотика.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отказ от рутинного применения АБП не приводит к достоверному повышению частоты и изменению характера послеоперационных осложнений у больных, подвергающихся операции ликвидации двустольной кишечной стомы.
2. Проведение операции ликвидации превентивной кишечной стомы без антибиотикопрофилактики позволяет снизить затраты за счет уменьшения частоты антибиотикоассоциированных осложнений.
3. Даже однократное введение препарата в качестве АБП может оказать негативное воздействие на аутохтонную микрофлору кишечника и, тем самым, увеличить вероятность размножения условно-патогенных бактерий.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

Международном Объединенном Конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первом ESCP/ECCO региональном мастер-классе (Москва, 16-18 апреля 2015), 10-м Международном Съезде Европейского общества Колоректальных хирургов (Дублин, Ирландия, 23-25 сентября 2015), 11-м Международном Съезде Европейского общества Колоректальных хирургов (Милан, Италия, 28-30 сентября 2016).

Результаты исследования представлены в 4 печатных работах в периодических журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов

кандидатских и докторских диссертаций. По материалам диссертации получен патент на изобретение РФ № 152629 от 18 мая 2015 года.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 114 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Time New Roman кеглем №14. Содержит 15 таблиц, 13 рисунков, указатель литературы содержит ссылки на 131 источник, из которых 20 – отечественные публикации и 111 – зарубежные.

Выражаю искреннюю благодарность моему научному руководителю, директору ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук Юрию Анатольевичу Шелыгину за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование.

Считаю своим долгом выразить благодарность руководителю отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, профессору, доктору медицинских наук Сергею Ивановичу Ачкасову и старшему научному сотруднику отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, кандидату медицинских наук Олегу Ивановичу Сушкову за неоценимую помощь в написании данной работы.

Отдельную благодарность приношу руководителю отдела микробиологических исследований, кандидату медицинских наук Марине Алексеевне Сухиной и руководителю отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы, кандидату медицинских наук Алексею Викторовичу Веселову.

Выражаю огромную признательность всему коллективу ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России и, отдельно, коллективу отдела онкологии и хирургии ободочной кишки за поддержку и помощь на всех этапах в проведении данного исследования.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы).

Инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ) – одно из наиболее частых послеоперационных осложнений, которое повышает летальность, существенно увеличивает длительность и стоимость хирургического лечения пациентов [34, 45, 47, 60, 65, 78, 83, 90, 105, 109, 112, 125, 131].

Терминологические определения и диагностика раневой инфекции часто варьируют между публикуемыми исследованиями, но имеют один общий, наиболее надежный признак – выделение гноя из операционной раны [99]. В настоящее время к ИОХВ относят инфекцию, возникающую в течение 30 дней после операции [67, 78, 109, 124]. Ее разделяют на поверхностную, глубокую, а также инфекцию в области оперируемого органа (органно-пространственную инфекцию) [9].

С целью снижения частоты развития ИОХВ в клинической практике используют АБП, под которой понимают назначение пациенту антибактериального препарата с целью снизить микробную контаминацию тканей во время операции до уровня, при котором собственные защитные силы макроорганизма способны предотвратить развитие клинически выраженной инфекции [2, 9, 11, 109].

Колоректальные операции (КРО) характеризуются большей частотой развития ИОХВ по сравнению с другими хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости. Частота ИОХВ при колоректальных операциях по данным различных авторов, находится в диапазоне от 12% до 30% [10, 21, 25, 28, 34, 35, 49, 50, 51, 54, 61, 62, 67, 72, 77, 78, 79, 81, 84, 89, 101, 102, 108, 119, 120, 124].

Воспалительные осложнения, развивающиеся в послеоперационном периоде, чаще всего вызываются микроорганизмами, контаминирующими рану интраоперационно, а риск их возникновения главным образом зависит от степени контаминации [109]. Подавляющее большинство хирургических инфекций вызывается эндогенными бактериями, присутствующими в желудочно-кишечном

тракте [21]. Значительную долю среди них составляют факультативные анаэробы (сем. Enterobacteriaceae), аспорогенные анаэробы (*Bacteroides fragilis*) [49], некоторые неферментирующие бактерии (р. *Pseudomonas*, р. *Acinetobacter*).

Для представления о частоте развития ИОХВ и структуре воспалительных осложнений заслуживает внимание исследование Pendlimari R. и соавт. (2012), анализирующие результаты 24673 колоректальных операций. Общая частота ИОХВ по данным исследования составила 13,5%. Чаще всего развивалась поверхностная раневая инфекция – в 1956 (7,9%) случаях. Развитие глубокой раневой инфекции отмечено значительно реже – в 398 (1,6%) случаях. Еще у 1096 (4,4%) пациентов зарегистрировано развитие инфекции брюшной полости в области оперируемого органа – органно-пространственная инфекция [102].

Но V.P. и соавт. (2011) провели ретроспективный анализ результатов 605 операций на толстой кишке. Большинство пациентов были оперированы по поводу злокачественных и воспалительных заболеваний толстой кишки – 235 (38,8%) и 133 (22%) человека, соответственно, а общая частота ИОХВ составила 21,5%. Лапароскопическим доступом было оперировано большинство больных – 415 (68,6%), открытым – 99 (16,4%) пациентов, в 91 (15%) случае потребовалась конверсия. Оказалось, что частота развития ИОХВ у пациентов с минимально-инвазивными вмешательствами была несколько меньше по сравнению с пациентами, оперированными открытым способом – 19,8% против 25,3%, соответственно [67]. Однако, различия в частоте развития ИОХВ у больных, оперированных лапароскопически и открытым способом, оказались статистически не значимыми ($p=0,13$).

Особый интерес представляет работа Konishi T. и соавт. (2006), в которой изучена частота раневой инфекции у 556 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на ободочной [339 (61%)] и прямой [217 (39%)] кишке. Авторы установили, что воспалительные раневые осложнения после вмешательств на ободочной кишке возникли в 9,4% наблюдений, а на прямой кишке – в 18% ($p=0,003$). При этом основными факторами риска развития ИОХВ при операциях на ободочной кишке по данным мультивариантного анализа с использованием

модели ступенчатой логистической регрессии являлись отсутствие перорального приема антибиотиков (12% против 4%; $p=0,017$), а также закрытие колостомы (34,6%; $p<0,01$). Напротив, после вмешательств на прямой кишке независимыми факторами риска раневой инфекции являлись предоперационное лечение стероидными препаратами (30% против 16,8%; $p=0,024$), предоперационная лучевая терапия (33,3% против 14,3%; $p=0,016$) и формирование кишечной стомы (35,2%; $p<0,01$) [78]. Крайне важно подчеркнуть, что всем этим пациентам проводилась АБП.

1.1 Факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства.

Факторы, влияющие на частоту развития ИОХВ, можно разделить на связанные с пациентом и те, которые связаны непосредственно с операцией.

К первым относятся: возраст больного старше 60 лет, нарушение питания (мальнутриция, кахексия, ожирение), сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ХОБЛ, алкоголизм, цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания), высокий балл по шкале ASA, курение, иммуносупрессивные состояния (перенесенные инфекции, стероидная терапия, химио-лучевая терапия), почечная недостаточность, анемия, местно-распространенный характер роста опухоли [9, 11, 42, 49, 59, 67, 78, 84, 102, 109, 123].

Ко второй группе факторов относят: продолжительность предоперационной госпитализации, вид хирургического доступа, срочность и продолжительность операции, характер оперативного вмешательства, наличие или отсутствие кишечной стомы, интраоперационную кровопотерю и гемотрансфузию, выбор АБ и путь его применения [49, 51, 78, 102, 104, 109].

По данным Cleveland Clinic (США, 2009) частота развития ИОХВ среди 555 пациентов, перенесших КРО составила 14,3%. Авторами было выявлено 4 статистически значимых независимых фактора риска: возраст ≥ 55 лет ($p=0,045$), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 ($p=0,008$), продолжительность операции ≥ 180 минут ($p=0,034$) и количество тромбоцитов до операции ≤ 150 тыс/мкл ($p=0,021$) [124].

Следует подчеркнуть, что ожирение рассматривается как один из основных факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений. Wick E.C. и соавт. (2011) ретроспективно проанализировав результаты лечения 7020 пациентов, оперированных по поводу дивертикулярной болезни, злокачественных опухолей и воспалительных заболеваний толстой кишки установили, что у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² ИОХВ развивалась существенно чаще по сравнению с пациентами, у которых ИМТ ≤ 30 кг/м² [14,5% и 9,5% случаев, соответственно ($p < 0,001$)] [123]. При мультивариантном анализе было установлено, что ожирение – достоверный фактор риска развития ИОХВ (OR=1.59; ДИ 1.32 - 1.91) [123].

Lee F.M. и соавт. (2013) ретроспективно проанализировали результаты хирургического лечения 762 пациентов, перенесших различные операции на опорно-двигательном аппарате, кровеносных сосудах и органах брюшной полости, в том числе 115 из них на толстой кишке. Авторы вычислили медиану ИМТ в группе больных с инфекционными осложнениями и без них. Оказалось, что медиана ИМТ в первой группе была статистически значимо больше медианы во второй – 28,7 и 25,0 кг/м², соответственно ($p = 0,02$). Также выявлено, что ИОХВ чаще отмечалась у пациентов, страдающих сахарным диабетом – 36% и 9%, соответственно ($p = 0,02$) [84].

В ретроспективном исследовании "случай-контроль" Bot J. и соавт. (2013) выявили корреляцию между стадией рака и частотой развития ИОХВ. Пациенты были разделены на две группы: в группу A (advanced) – со стадией опухолевого процесса \geq II B – включено 177 больных. Группу L (localized) – со стадией рака $<$ II B – составили 354 пациента. В первой группе общая частота развития ИОХВ оказалась статистически значимо выше, чем во второй – 44,6% и 25,4%, соответственно ($p < 0,001$). При этом, было установлено, что наряду с распространенным опухолевым процессом ($p < 0,01$), независимыми факторами риска развития ИОХВ являлись ожирение ($p = 0,018$) и кахексия ($p = 0,008$) [36].

Ishikawa K. и соавт. (2014) проведя проспективное исследование включавшее 224 больных, перенесших открытые операции по поводу рака толстой

кишки также установили, что III и IV стадии заболевания являются независимыми факторами риска развития ИОХВ ($p=0,042$) [70].

Отдельно следует отметить связь развития ИОХВ у колоректальных больных со способом оперирования. Aimaq R. и соавт. (2011) проанализировали результаты лечения двух больших групп больных, оперированных лапароскопически ($n=7755$) и открытым способом ($n=16184$). При этом в первой из них ИОХВ развилась в 9,4%, а во второй в 15,7% случаев ($p<0.0001$) [24]. В связи с этим, авторы предлагают более широкое применение лапароскопических методик в колоректальной хирургии, что достоверно приводит к снижению частоты развития ИОХВ.

К такому же заключению пришли и Kiran R.P и соавт. (2010), которые проведя ретроспективный анализ результатов лечения 10979 пациентов, перенесших колоректальные операции (31,1% – лапароскопические, 68,9% – открытые), установили, что частота развития ИОХВ после лапароскопических вмешательств была значительно ниже – 9,5%, по сравнению с открытыми операциями – 16,1% ($p < 0,001$) [75].

1.2 Основные принципы и методики антибиотикопрофилактики.

Успех АБП в значительной степени зависит от антибиотикорезистентности потенциальных возбудителей в конкретном лечебном учреждении, выбора наиболее подходящего препарата и правильного режима его введения. Проведение АБП до выполнения кожного разреза в настоящее время является стандартом при колоректальных операциях [8, 67, 76, 98, 99, 109, 121]. Установлено, что наиболее эффективно внутривенное болюсное введение, позволяющее быстро достичь высокой концентрации антибиотика в крови и тканях и поддерживать ее в течение операции [9, 42]. Препараты с коротким периодом полураспада должны вводиться повторно в соответствии с их фармакокинетикой [67] – обычно через каждые 3-4 часа.

В настоящее время считается, что АБП должна быть максимально короткой по времени и длиться не более суток – в этом случае она при максимальной

эффективности не повышает риск развития побочных эффектов и антибиотикорезистентности микрофлоры [9, 17, 69, 87].

Стоит подчеркнуть, что основные принципы АБП одинаковы как в лапароскопической, так и в открытой колоректальной хирургии [109].

Частота развития ИОХВ у пациентов, перенесших операции на толстой кишке, во многом зависит от выбора препарата при проведении АБП [51], который должен зависеть от результатов эпидемиологического контроля за антибактериальной резистентностью микроорганизмов в конкретной клинике и даже в конкретном отделении [49].

Необходимо отметить те свойства, которыми теоретически должен обладать антибиотик, применяемый для профилактики ИОХВ при операциях на толстой кишке:

- 1) быть активным против факультативно-анаэробных (сем. *Enterobacteriaceae*), облигатно анаэробных (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*) и других бактерий, которые наиболее часто контаминируют хирургическую рану [49, 109];

- 2) обладать минимальной токсичностью;

- 3) иметь период полувыведения достаточный для того, чтобы обеспечивалась необходимая концентрация препарата в течении всей операции;

- 4) не вызывать бактериальную резистентность;

- 5) должен быть экономически более эффективным, по сравнению с альтернативными препаратами [54, 99, 109].

Антибиотики, покрывающие спектр аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно анаэробных бактерий, дают лучшие результаты, так как толстая кишка содержит все эти группы микроорганизмов [17, 23, 26, 71, 108, 113]. Такие препараты по данным Nelson R.L. и соавт. (2009) позволяют уменьшить риск инфицирования операционной раны после вмешательств на толстой кишке как минимум на 75% по сравнению с антибиотиками, не отвечающими перечисленным критериям [98].

Но V.P. и соавт. (2011) для АБП рекомендуют применять препарат, эффективный против широкого спектра микроорганизмов, включая грампозитивные кокки, грамотрицательные энтеробактерии и анаэробные микроорганизмы [67].

Большинство известных сегодня антибиотиков когда-либо использовались различными авторами для профилактики инфекций. Наиболее часто с целью АБП применяются цефалоспорины I-II поколения [49, 67, 68, 71]. Учитывая тот факт, что антианаэробная активность многих цефалоспоринов ограничена, при колоректальных операциях часто дополнительно назначают метронидазол [21, 73].

В профилактических целях в колоректальной хирургии применяются препараты пенициллинового ряда, в частности ингибиторзащищенные полусинтетические пенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам [3, 9, 17, 22, 26, 49, 54].

Широкий спектр действия защищенного амоксициллина, например, позволяет успешно использовать этот препарат в хирургической практике для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. Препарат характеризуется хорошим объемом распределения в жидкостях и тканях организма и оказывает бактерицидное действие на наиболее значимые в возникновении послеоперационных гнойных осложнений грампозитивные и грамотрицательные микроорганизмы [11].

Эффективность амоксициллина/клавулановой кислоты (А/К) при операциях на кишечнике была продемонстрирована в ряде проспективных мультицентровых сравнительных рандомизированных исследований, проведенных в начале 2000-х гг. Это подтверждается результатами большого мета-анализа, проведенного в Великобритании Wilson A.P. и соавт. (1992). Авторы включили в анализ 21 сравнительное рандомизированное исследование, в которых оценивалась эффективность применения А/К в монорежиме для профилактики ИОХВ по сравнению с другими схемами АБП. Из них 9 исследований включали 1333 пациента, оперированных на толстой кишке. Эффективность А/К сравнивали с эффективностью препаратов из группы цефалоспоринов, аминогликозидов, а

также с метронидазолом, как в комбинации, так и в монорежиме. А/К получили 705 пациентов, 628 человек – другие препараты. Средняя частота ИОХВ среди группы пациентов, получивших А/К, составила 6%, в то время как в группе с другими антибиотиками – 10%. Статистически значимых различий в частоте развития ИОХВ выявлено не было ($OR=1$, $p>0,5$) [127]. Авторами был сделан вывод о том, что во всех случаях при равной или более высокой эффективности по сравнению с другими препаратами, защищенный амоксициллин был наиболее удобен для применения и предпочтительней с точки зрения стоимости.

Tonelli F. и соавт. (2002) в своем проспективном мультицентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность 1,2 г А/К и 2 г цефотаксима (цефалоспорин III поколения), введенных однократно внутривенно перед операцией. При продолжительности операции более 4 часов препараты вводились повторно в тех же дозах. Всего в исследование было включен 271 пациент, перенесший КРО. Пациенты были разделены на группы в соответствии с препаратом, получаемым профилактически, таким образом, что 135 человек получили А/К, а 136 пациентов – цефотаксим. Частота развития ИОХВ в вышеуказанных группах составила 11% и 13%, соответственно ($p>0,05$). Учитывая отсутствие статистически значимых различий в частоте развития ИОХВ, авторы рекомендуют проводить АБП амоксициллином/клавулановой кислотой, что является экономически более эффективным и не вызывает антибиотикорезистентности к цефалоспорином III поколения [118].

Схожие результаты получили Arnaud J. с соавт. (1992), проведя сравнительное исследование эффективности профилактического введения различных антибиотиков у 208 пациентов, перенесших КРО в 19 госпиталях Франции. В двух группах пациентов авторы сравнивали эффективность однократного предоперационного введения 1,2 г А/К ($n=105$) и 2 г цефотетана (цефалоспорин II поколения) ($n=103$). ИОХВ развилась при введении А/К и цефотетана в 11 (10%) и 13 (13%) случаях, соответственно ($p=0,63$), что говорит о равнозначной эффективности данных препаратов [30].

Аналогичные данные были получены в ряде других проспективных рандомизированных исследований, в которых А/К сравнивалась с цефалоспоридами, линкозамидами, аминогликозидами, метронидазолом и другими препаратами [48, 82, 96]. При этом авторы отмечают, что профилактика защищенным амоксициллином технически проще в использовании и экономически менее затратна.

Считается, что путь введения антибиотика, так же как и время введения и доза препарата имеют принципиальное значение в профилактике ИОХВ [63].

В 1961 году в экспериментах на крысах Burke J.F. (Гарвардский Университет, США) показал, что время начала АБП является принципиально важным – препарат должен быть применен до начала операции [40]. Выбор правильного времени внутривенного введения первой дозы АБ позволяет достигнуть терапевтической концентрации препарата в тканях в момент разреза [67].

В ряде исследований было доказано, что при операциях на кишечнике наименьший риск ИОХВ возможен при старте АБП в интервале между 60 и 30 минутами до начала операции [2, 9, 26, 38, 46, 52, 67, 68, 73, 99, 113].

В Швейцарии в 2012 году было проведено большое проспективное обсервационное исследование, в котором изучали результаты 6283 хирургических вмешательств, в том числе и на толстой кишке. Авторами оценивалась частота развития ИОХВ в зависимости от времени начала АБП – в пределах 120 минут до начала операции. Наименьший риск возникновения ИОХВ наблюдался в случае внутривенного введения антибиотика в интервале не позднее 30 минут перед операцией ($p=0,005$) [73].

Еще в 90-е годы было показано, что назначение АБ в профилактических целях после окончания операции не имеет своих преимуществ [3, 9, 46, 51]. Так, исследователями из США (1992) была изучена частота развития ИОХВ среди 2847 пациентов, перенесших хирургические вмешательства, классифицируемые как "чистые" и "условно-чистые". Все пациенты были разделены на 4 группы относительно времени начала АБП: 1-ой группе пациентов ($n=369$) была проведена

ранняя АБП (со 2 по 24 час до начала операции); 2-й группе (n=1708) - предоперационная (в течение 2 часов до начала операции); 3-й группе (n=282) - периоперационная (в течение 3 часов от начала операции); 4-й группе (n=488) - послеоперационная (начало АБП после 3 часов от начала операции). Методом логистической регрессии произведено сравнение частоты ИОХВ со второй группой. Распределение частоты развития ИОХВ по группам оказалось следующим: в 1-й группе - 14 (3,8%) (p=0,001); во 2-й группе - 10 (0,59%); в 3-й группе - 4 (1,4%) (p=0,12); в 4-й группе - 16 (3,3%) (p<0,0001). Таким образом, профилактическое назначение антибиотика в пределах 2 часов до начала операции приводило к достоверно меньшей частоте развития ИОХВ по сравнению с послеоперационным применением препарата [46].

Стоит упомянуть опубликованный в 1999 году в Великобритании систематический анализ 147 работ, в которых изучались различные схемы АБП при операциях на толстой кишке. Оказалось, что для обеспечения минимального риска развития ИОХВ к моменту разреза в тканях должна быть терапевтическая концентрация АБ, что достигается применением препарата в пределах 1 часа до начала операции [113].

В колоректальной хирургии предложено два способа применения препаратов при проведении АБП: пероральный и парентеральный.

Как уже было сказано, в настоящее время наиболее популярным является парентеральный (внутривенный) путь введения антибиотика, обеспечивающий удобство применения и оптимальную концентрацию препарата в крови и тканях к моменту начала операции [2, 9, 49]. Однако, пероральные антибиотики также могут служить одним из факторов в уменьшении частоты развития ИОХВ после колоректальных операций [10, 21, 33, 41, 49, 54, 80], особенно при мини-инвазивных методах лечения [79]. Ряд авторов считает, что пероральные антибиотики эффективны только при применении в комбинации с парентеральными антибиотиками [21, 42, 49, 51, 54, 63, 78, 107, 109].

Так, Lewis R.T. с соавт. (2002) провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, включающее 215 пациентов,

перенесших КРО. Все больные перед транспортировкой в операционную получили внутривенно по 1 г амикацина и 1 г метронидазола. Далее пациенты случайным образом разделялись на две группы: пациенты 1-ой группы (n=109) получили перорально 2 г неомицина и 2 г метронидазола; во 2-ой группе пациентов (n=106) перорально использовалось плацебо. Частота развития ИОХВ в 1-ой и во 2-ой группе составила 5 (4,6%) и 17 (16%) случаев, соответственно ($p < 0,01$) [86]. Авторы заключили, что комбинированная АБП, по сравнению только с парентеральным введением антибиотиков, статистически значимо снижает частоту развития ИОХВ после колоректальных операций.

Deierhoi R.J. с соавт. (2013) ретроспективно сравнили эффективность комбинированной АБП с только парентеральным применением антибиотиков среди пациентов, перенесших операции на толстой кишке. Больные, включенные в исследование (n=5750), составили две группы: 1-ая группа получила комбинацию из пероральных и парентеральных АБ (n=2426), а 2-ая группа только парентеральные антибиотики (n=3324). Частота развития ИОХВ среди пациентов 1-й и 2-й групп составила – 6,3% и 16,7%, соответственно ($p < 0,0001$), что привело авторов к заключению о большей эффективности комбинированной АБП [49].

Oshima T. и соавт. (2013) отдельно изучили влияние комбинированной АБП на частоту развития ИОХВ после операций по поводу язвенного колита, проведя проспективное рандомизированное исследование. В I-ой группе проводилась комбинированная АБП (n=100); во II-ой группе АБП только парентеральными препаратами (n=100). Частота развития ИОХВ в I и II группе составила 6,1% и 22,4%, соответственно ($p=0,0024$) [101].

Наиболее часто в качестве пероральных АБ для профилактики ИОХВ применяют эритромицин, неомицин и метронидазол [42, 49], потому как при таком способе введения они обладают низкой биодоступностью, а метронидазол, в свою очередь, воздействует на анаэробную флору, заселяющую весь кишечник. Несмотря на существующие данные о том, что комбинированная АБП может дать лучшие результаты, продолжительность перорального приема препаратов не определена [99].

Несмотря на пользу в снижении риска ИОХВ, деконтаминация пищеварительного тракта пероральными антибиотиками в периоперационной фазе в настоящее время широко не принята. Повышение стоимости, громоздкости подобного метода профилактики, опасения относительно развития антибиотикорезистентности также могут играть роль ограничивающих факторов ее широкого внедрения. Однако, стоит отметить, что имеются данные больших рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов 90-х гг. прошлого века, не показывающих роста антибиотикорезистентности бактерий в тех странах, где применяется деконтаминация пищеварительного тракта [21].

Для уменьшения частоты развития инфекционных осложнений после КРО в США с 1990 гг. была принята за стандарт комбинация механической подготовки кишки (МПК) и периоперационной АБП [42, 63]. Только МПК при помощи слабительных и клизм, обычно применяемая в стационаре в течении нескольких дней до операции, не приводила к ожидаемому снижению частоты развития ИОХВ [63], поэтому традиционно считалось, что механическая очистка необходима и полезна при использовании пероральных антибиотиков, хотя проспективно это не было изучено [42].

Некоторые авторы предполагают, что применение пероральных антибиотиков может сопровождаться увеличением частоты колитов, связанных с инфицированностью *Clostridium difficile* и ссылаются на это, как на причину прекращения подобной АБП [55, 119, 130]. Однако, в настоящее время убедительных доказательств подобного рода воздействия нет [21].

При длительности операции более 3-4 ч для большинства парентеральных антибиотиков, используемых с целью профилактики может потребоваться введение дополнительных доз интраоперационно с интервалом, равным 1-2 периодам полувыведения препарата, с целью поддержания адекватного уровня активности АБ в течение всей операции [8, 9, 95]. У пациентов с высоким риском развития инфекции (например, иммуносупрессия и химиотерапия), в случае проведения продолженной АБП могут также потребоваться дополнительные вторая и третья дозы профилактического введения антибиотика в течение 24

послеоперационных часов [3, 9, 109]. В иных случаях дополнительное введение препарата считается нерациональным [3].

Нет доказательств того, что продолженная после операции АБП имеет преимущества в снижении частоты развития ИОХВ в сравнении с однократным предоперационным применением антибиотика [27, 110], в то время, как дополнительное введение препарата увеличивает стоимость лечения, риск нежелательных лекарственных реакций, развитие антибиотикорезистентности и Clostridium-ассоциированного колита [2, 9, 41, 57, 98, 99].

В 1998 году McDonald M. и соавт. (Австралия) был проведен мета-анализ 28 проспективных рандомизированных исследований, включающих 9478 пациентов после общехирургических операций. В четырех исследованиях участвовало 586 пациентов, перенесших операции на толстой кишке. Сравнивалась эффективность однократного предоперационного применения антибиотика в сравнении с "продолженной" АБП. Отношение шансов (ОШ, или критерий оценки силы связи фактора и исхода) составило: по фиксированной модели эффектов ОШ=1,06 (95% ДИ, 0,89 - 1,25); по случайной модели эффектов ОШ=1,04 (95% ДИ, 0,86 - 1,27). Таким образом, авторами не найдено статистически достоверных преимуществ ни схемы однократной АБП, ни многократного введения антибиотика для профилактики ИОХВ [92].

Исследователи из Болгарии в 2002 году ретроспективно проанализировали результаты лечения пациентов, перенесших операции на толстой кишке, у которых применена АБП цефалоспоридами 3-го поколения в сочетании с метронидазолом в различных режимах. Больные были разделены на две группы: пациентам первой группы проводилась 24-часовая профилактика ИОХВ (n=92), пациентам второй группы проводилась 5-дневная АБП (n=98). Частота развития ИОХВ в I и II группе составила 15,2% и 25,5%, соответственно ($p>0,05$). Различия в частоте развития инфекции оказались статистически недостоверными. Результаты исследования демонстрируют отсутствие преимуществ пролонгированной АБП по сравнению с коротким курсом [117].

Lin G. и соавт. (2012) оценили безопасность и эффективность однократного профилактического внутривенного введения АБ за 30-60 минут до начала операции. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 275 пациентов, перенесших различные операции на толстой кишке открытым способом. Оценивалась частота развития ИОХВ после операции. При отсутствии инфекционных осложнений дополнительное введение АБ пациентам не производилось. АБП оказалась эффективной в 243 случаях (88,4%) [87], то есть частота развития ИОХВ оказалась равной 11,6%.

По результатам проспективного исследования, проведенного в Южной Корее было показано, что однократное профилактическое введение антибиотика столь же эффективно, как и продолженная антибиотикопрофилактика. Ahn В.К. и соавт. (2013) исследовали результаты лечения 93 пациентов, перенесших операции на толстой кишке. Пациентам I группы (n=48) непосредственно перед операцией однократно внутривенно вводили цефотиам (цефалоспорин II поколения) и метронидазол. Во II группе пациентов (n=45) применялась трехкратная АБП: перед операцией, через 8 и через 16 часов от первого введения. Авторами не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития ИОХВ между первой и второй группами, которая развилась в 16,7% и 13,3% случаев, соответственно (p=0,653) [23]. Похожие результаты в своих исследованиях получили и некоторые другие авторы [85, 87, 115].

В Японии Ishibashi К. и соавт. (2014) провели проспективное рандомизированное исследование, включающее 279 пациентов, перенесших операции на прямой кишке различного объема. Больные были разделены на две группы: I группа (n=139) – с однократным предоперационным введением АБ, II группа (n=140) – с пролонгированной АБП. Следует отметить, что все пациенты накануне операции проходили предоперационную механическую очистку кишечника посредством лаважа и деконтаминацию кишечника пероральными антибиотиками. Известно, что комбинированный доступ, широкая латеральная лимфодиссекция, предоперационная лучевая терапия и высокий процент формирования кишечных стом приводят к увеличению времени операции и

травматизма, что в свою очередь повышает риск бактериальной контаминации. Однако, проанализировав результаты, авторы не выявили достоверных различий в частоте развития ИОХВ между I и II группами. Осложнения развились в 13,7% и 13,6% ($p > 0,05$), соответственно [69].

К сожалению, среди многих российских хирургов до настоящего времени распространено мнение, что курсовое назначение антибиотиков после операции является самым эффективным способом предупреждения развития ИОХВ [15]. Продолжительность такого курса профилактики может достигать до 7 суток, а препараты часто применяются по принципу "назначить то, что есть в отделении".

В этой связи представляет интерес работа Sun W. и соавт. (2014), в которой ретроспективно оценивались результаты лечения 2465 пациентов, перенесших КРО в больницах Шанхая, за более чем двухлетний период – с апреля 2011 по октябрь 2013 года. Оказалось, что за этот период хирурги чаще стали сокращать продолжительность АБП – проводили ее менее 72 часов. Удельный вес пациентов с таким подходом возрос с 23,6% в 2011 до 45,8% в 2013 году, несмотря на это частота развития ИОХВ не претерпела существенных изменений, составив 1,9% в 2011 и 1,7% в 2013 году ($p = 0,990$) [114]. Таким образом, хирурги сами получили подтверждение того, что эффективность короткого курса АБП не меньше, чем продолжительное назначение антибиотиков с профилактической целью.

При анализе использования общепринятых рекомендаций по АБП в американских клиниках обнаружено, что соблюдаются они только в половине случаев [37, 98]. Чаще всего нарушается время начала АБП – в течение 60 минут до операции [73] – и продолжительность проведения АБП – в течение 24 часов от окончания хирургического вмешательства [37].

Аoun E. и соавт. (2005) провели опрос колоректальных хирургов Ливана. Авторы обнаружили, что в зависимости от клиники от 21% до 99% хирургов не придерживаются существующих авторитетных рекомендаций по антибиотикопрофилактике в плановой колоректальной хирургии. В частности, АБП проводилась в среднем 7 ± 3 дня после операции, тогда как во многих исследованиях была показана эффективность однократного предоперационного

применения антибиотика. На основании своего исследования и анализа литературы авторы указывают, что подобная "неправильная практика" широко распространена не только среди хирургов Ливана, но и среди хирургов мира. По-видимому, ни хирургические знания, ни мировой опыт не влияют на продолжительность профилактического использования антибиотиков в отдельно взятом регионе [29].

В Австралии было проведено крупное исследование (2013), изучающее приверженность хирургов общепринятым рекомендациям по АБП. Была проанализирована общегосударственная база данных по контролю за внутрибольничными инфекциями за 33 месяца – с января 2008 по сентябрь 2010. Специалисты по инфекционному контролю проспективно заполняют эту базу данных, наблюдая за хирургическими больными. Авторы исследования обнаружили, что колоректальные хирурги производили адекватный выбор антибиотика в 89% случаев, более 24 ч АБП проводилась ими в 13% случаев, а комбинация препаратов применялась в 67% наблюдений [53].

В результате проведенных исследований было показано, что АБП не должна превращаться в антибиотикотерапию, которая проводится по четким показаниям, придерживаясь совершенно других принципов. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что продленная АБП повышает риск возникновения антибиотикорезистентной бактериальной флоры и Clostridium-ассоциированного колита или его тяжелой формы – псевдомембранозного колита, который является серьезным потенциально-летально опасным осложнением [99].

Carignan A. и соавт. (2008) провели ретроспективное исследование, включающее анализ 8373 хирургических операций, в том числе и на толстой кишке. Всего было идентифицировано 98 (1,2%) случаев Clostridium-ассоциированной инфекции (КАИ). Из 652 пациентов, перенесших операции на толстой кишке, КАИ развилась у 117 (18%) [43].

1.3 Принципы организации работы стационара по снижению частоты развития инфекции в области хирургического вмешательства.

Исследователями из Швейцарии в 2012 году показано, что хирургическим персоналом регистрируется только 49% внутригоспитальных ИОХВ, а остальные 51% случаев развития хирургической инфекции сложно зарегистрировать без специально обученного персонала по контролю за внутригоспитальной инфекцией [73]. Контроль за частотой развития ИОХВ с участием подобного персонала эпидконтроля позволит выработать мероприятия, которые в последствии смогут снизить частоту развития ИОХВ более чем на 30%. Однако, такого рода наблюдение за хирургическими больными достаточно затратное, в первую очередь потому, что в группу инфекционного контроля входят сертифицированные инфекционисты и эпидемиологи [73].

Истинная частота раневой инфекции может быть вольно или невольно занижена, при этом до 49% таких осложнений обнаруживается лишь после выписки больного из стационара [63].

Программа учета хирургической инфекции позволяет отследить результаты хирургической техники у отдельно взятого хирурга и прибегнуть, при необходимости, к ее усовершенствованию. Результатом этого является повышение качества хирургической работы в отделении в целом и минимизация частоты послеоперационного инфицирования, что в конечном счете снижает продолжительность госпитализации и уменьшает стоимость лечения [109].

Наблюдение за развитием хирургической инфекции и мониторинг эпидемиологически значимой микрофлоры должны проводиться в каждом хирургическом отделении (периодический хирургический аудит), как соответствующий метод профилактики инфекций [9, 109]. Регистр подобных данных о местных возбудителях раневых инфекций и их резистентности к антибактериальным препаратам необходим для своевременного внесения изменений в применяемые протоколы АБП [17].

Отечественные и зарубежные авторы подчеркивают, что для достижения наилучших результатов кроме проведения непрерывных образовательных мероприятий следует внедрить протокол АБП, содержащий памятку по ее

рациональному проведению и режимам использования антибиотиков [8, 9, 15, 47, 100, 125].

Lutfiyya W. и соавт. (2012) за счет разработки и внедрения подобного протокола профилактики удалось снизить частоту развития ИОХВ на 14,5% – с 21,2% до 6,7% ($p < 0,0001$) [89].

Crolla R.M. и соавт. (2012) из Нидерландов разработали и эффективно применили собственный протокол ведения пациентов колоректальных отделений ($n=1537$), состоящий из 4-х элементов, обязательно соблюдаемых персоналом: периоперационной антибиотикопрофилактики, бритья волосистой части живота перед операцией, периоперационной нормотермии и минимальной частоты открывания дверей в операционной комнате. Авторы достигли статистически значимого снижения частоты развития ИОХВ – на 36% ($p < 0,05$). Таким образом, приверженность выработанному протоколу ведения пациентов способствовала уменьшению частоты развития ИОХВ в отдельно взятой клинике [47].

Как же отслеживается, кумулируется и анализируется информация о частоте развития ИОХВ в различных клиниках? Следует отметить, что во многих странах публичная отчетность клиник по частоте развития ИОХВ при различных хирургических вмешательствах является обязательной [102].

В условиях неадекватной регистрации нозокомиальных инфекций степень соответствия рутинной АБП вышеуказанным принципам является удобным и наглядным маркером качества лечения, а также основой для дальнейших программ его повышения [8].

Оценка экономической эффективности АБП должна включать стоимость самих антибиотиков и оплату работы медперсонала. Также должен вестись учет средств, сохраненных благодаря применению АБП (уменьшение продолжительности госпитализации, сокращение количества единиц затраченного перевязочного материала, отсутствие дополнительных трат на медикаменты и т.п.) [109].

В последнее время частота развития ИОХВ отдельно по клиникам и в системе здравоохранения в целом находится под пристальным вниманием как

врачей, так и правительств, так как имеет значимую экономическую подоплеку и является важным критерием качества оказания медицинской помощи. Несмотря на то, что при анализе локальной частоты развития ИОХВ показатели несколько разнятся по клиникам, неизменно одно – ликвидация последствий ИОХВ связана со значительными экономическими затратами, доходящими, например, в Японии до 2 873 USD на один случай развития ИОХВ [56].

Также было показано, что развитие ИОХВ приводит к увеличению длительности госпитализации в среднем на одну неделю, возрастанию смертности на 5% [2, 27, 49, 51, 98, 102, 109] и к повышению стоимости лечения на 10-50% [2, 27, 42, 56, 109, 119].

Весьма показателен анализ экономических затрат при развитии послеоперационных инфекционных осложнений в масштабе страны. Так, в 2009 году американские исследователи проанализировали результаты лечения 723490 пациентов хирургических отделений, которым выполнялись различные операции на сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной системах, пластические операции на коже и подкожных тканях, гинекологические операции и операции на желудочно-кишечном тракте, в том числе колоректальные вмешательства. Выяснилось, что развитие ИОХВ приводит к удорожанию лечения более, чем на 900 000 000 USD в год в масштабах США [88]. Необходимо особо отметить, что одна треть от вышеуказанной суммы в США ежегодно расходуется на лечение ИОХВ в колоректальной хирургии [122].

Проведенный анализ литературы показал, что инфекция в области хирургического вмешательства – одно из наиболее частых осложнений, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, а снижение частоты ее развития является приоритетным направлением в здравоохранении [49]. Несмотря на то, что АБП в колоректальной хирургии применяется широко, нерешенные вопросы остаются. Каждый из многих факторов риска развития ИОХВ достоин изучения, потому как развитие послеоперационных инфекционных осложнений может нести серьезные последствия для пациента, следовательно, даже скромное уменьшение частоты развития инфекций может изменить результаты лечения [11,

51, 73, 99]. Мониторинг рутинной практики периоперационной АБП на локальном, региональном и национальном уровнях, а также выработка рациональной стратегии выбора антибиотиков и режимов их назначения позволят повысить их эффективность, усилить защиту пациентов от ИОХВ и снизить экономические затраты, связанные с нерациональным назначением антибиотиков с профилактической целью [2].

Проведение АБП является одним из путей снижения частоты развития ИОХВ [67, 98, 109]. Выбор соответствующего антибиотика и времени начала АБП имеют ключевое значение в предотвращении развития ИОХВ после колоректальных операций. Выбор антибиотика для профилактики должен основываться на антибактериальном спектре препарата, доказанной клинической эффективности, динамике концентрации препарата в тканях, токсичности, частоте побочных реакций, стоимости препарата, антибиотикорезистентности и эпидемической обстановке в клинике [67].

Было изучено много режимов АБП при операциях на толстой кишке, но до настоящего времени нет единого мнения о том, какой из них лучший.

Существует ряд хирургических вмешательств, при которых АБП не применяется рутинно. В опубликованной литературе нет отдельных исследований, посвященных применению АБ в качестве профилактики при закрытии превентивных кишечных стом. С одной точки зрения, закрытие стомы – вмешательство, всегда сопровождающееся контаминацией раны в большей или меньшей степени в связи со вскрытым просветом кишки. Опираясь на этот постулат, проведение АБП необходимо. С другой стороны, стоит учитывать два обстоятельства, свидетельствующих не в пользу профилактического введения антибиотиков: во-первых, операция по закрытию превентивной кишечной стомы – это чаще непродолжительное, малотравматичное вмешательство, не сопровождающееся широким рассечением тканей; во-вторых, хорошо известен тот факт, что даже однократное введение антибиотика может привести к развитию антибиотикоассоциированной диареи, крайним проявлением которой является псевдомембранозный колит – столь тяжелое осложнение развивается в 3-6%

случаев при применении антибиотиков [9, 13], а затраты на его лечение с годами составляют все большую проблему для здравоохранения многих стран. К тому же, в 2001 году был идентифицирован новый более вирулентный штамм *Clostridium difficile*, который был назван NAP1/027 – он продуцирует в больших количествах бинарный токсин АВ.

Таким образом, с одной стороны, операции по закрытию превентивных кишечных стом сопряжены с высоким риском контаминации операционной раны. С другой стороны, малый объем хирургического вмешательства, небольшая продолжительность операции, высокий риск развития антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, высокий риск развития антибиотикорезистентности и значительные экономические затраты заставляют усомниться в целесообразности рутинной АБП у больных, подвергающихся закрытию превентивных кишечных стом. Учитывая, что до настоящего времени не проводилось специальных исследований, в которых изучался бы этот вопрос, решение его представляется чрезвычайно актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

2.1 Дизайн исследования.

В период с 2013 по 2016 гг. в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России проведено исследование, целью которого было определить безопасность отказа от антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом.

Дизайн исследования: одноцентровое, контролируемое, сравнительное, рандомизированное, проспективное. Рандомизацию проводили после планирования операции закрытия превентивной кишечной стомы. Распределение пациентов в две исследуемые группы выполняли случайным образом "методом конвертов" в соотношении 1:1.

Научная гипотеза: отказ от рутинного применения АБП у больных при ликвидации превентивных кишечных стом при отсутствии факторов риска не приведет к повышению частоты развития ИОХВ и не дискредитирует экономическую эффективность лечения такого рода пациентов.

Пациенты включались в исследование после подписания ими протокола информированного согласия, состоящего из подробных сведений о характере предстоящего исследования. Все пациенты были предупреждены исследователем о возможных рисках и осложнениях.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты обоего пола с превентивными кишечными илео- либо колостомами, которым планировалось закрытие стомы.
- Возраст пациентов 18 лет и старше.
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Аллергическая реакция в анамнезе на введение антибиотиков из группы β -лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы).
- Завершение иммуносупрессивной терапии (стероидные гормоны, цитостатики) менее, чем за 3 месяца до операции или продолженная иммуносупрессивная терапия, а также иммуносупрессивные состояния другой этиологии (например, ОРВИ).
- Сахарный диабет.

- ИМТ > 35 кг/м².

Критерии исключения:

- Отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов.
- Нарушение протокола исследования.
- Отмена операции в связи с обострением сопутствующих заболеваний.
- Изменение плана хирургического лечения.
- Несостоятельность сформированного кишечного анастомоза.
- Смерть.

Каждого пациента участвовавшего в исследовании накануне операции случайным образом включали либо в основную (без АБП), либо в контрольную (с проведением АБП) группу. После пробуждения утром в день операции все больные собирали в специальный стерильный контейнер не менее 1г отделяемого из приводящего колена кишечной стомы. Контейнер соответствующим образом маркировали. Собранный биоматериал в течение 30 минут доставляли в микробиологическую лабораторию, где он сразу включался в процесс микробиологического анализа.

Если пациент был включен в контрольную группу, то в условиях предоперационной за 30 минут до начала операции анестезиолог вводил ему внутривенно болюсно 1,2 г амоксициллина/клавулановой кислоты. Это комбинированный препарат, состоящий из бактерицидного антибиотика широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов – амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз – клавулановой кислоты. В вышеописанных исследованиях было показано, что, обладая клинической эффективностью сопоставимой с другими АБ наиболее часто применяемыми в колоректальной хирургии профилактически, данный препарат более удобен в применении и экономически менее затратен.

В послеоперационном периоде после появления первого естественного стула при помощи выданного пациенту специального приспособления собирали кишечное отделяемое в специальный стерильный контейнер, который

соответствующим образом маркировали и в течение 30 минут доставляли в лабораторию, где выполняли микробиологический анализ.

В период госпитализации и амбулаторно в течение 30 дней от операции оценивали максимальную степень воспаления операционной раны. В связи со значительным территориальным разбросом проживания пациентов и транспортными трудностями на амбулаторном этапе состояние операционной раны, в случае ее неосложненного характера, оценивали методом телефонного опроса пациентов. При развитии осложнений больные осматривались амбулаторно.

2.2 Характеристика клинических наблюдений.

Информированное согласие на участие в исследовании подписано 203 пациентами. Все участвующие в исследовании пациенты были случайным образом разделены на две группы: основную – им не проводилась АБП, и контрольную, где применялась АБП. В основную группу (первую) методом рандомизации отобран 101 больной, в контрольную (вторую) – 102 пациента (Рис. 1).

Из анализа результатов исследования были исключены 8 больных – 2 из основной и 6 – из контрольной группы. Одна пациентка из основной группы отказалась от дальнейшего участия в исследовании после операции без объяснения причин. Еще одна пациентка из этой же группы умерла после закрытия кишечной стомы в связи с развитием разлитого перитонита в результате несостоятельности культи тонкокишечного резервуара, сформированного ранее.

В контрольной группе из анализа исключены 6 больных. У 2 пациентов произошла отмена операции в связи с декомпенсацией сопутствующих заболеваний. Одна пациентка умерла в связи с развитием перитонита, причиной которого стала острая язва тонкой кишки. Еще у одного больного после закрытия колостомы развилась несостоятельность кишечного анастомоза. Он был повторно оперирован, выполнена реколостомия. В другом наблюдении в ходе вмешательства по закрытию стомы обнаружен карциноматоз брюшины, что стало причиной отказа

от реконструктивной операции. Еще один пациент был исключен из анализа в связи с нарушением протокола исследования.



Рисунок 1. Схема набора больных в исследование.

В ряде исследований было показано, что однократное профилактическое введение АБ не влияет на частоту появления несостоятельности кишечного анастомоза. Кроме того, при развитии последней больные неоднократно подвергаются ревизии операционной раны и релапаротомии, что в данном случае делает адекватную оценку степени воспаления операционной раны невозможной и поэтому такие больные исключались из исследования.

Таким образом, в исследование было включено и подвергнуто анализу 99 больных основной и 96 пациентов контрольной группы.

В основной группе мужчин и женщин было 35 (35,4%) и 64 (64,6%), в контрольной – 44 (45,8%) и 52 (54,2%), соответственно (Табл. 1). Статистически значимых различий в распределении больных по полу между основной и контрольной группой не было ($p=0,136$). Средний возраст пациентов основной группы составил $53,9 \pm 16,0$ лет, контрольной – $55,4 \pm 14,3$ лет. Статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,391$). Медиана ИМТ в основной группе оказалась равной $24,6 \pm 4,0$ кг/м², в контрольной – $25,0 \pm 4,2$ кг/м². Статистически значимых различий между группами также не выявлено ($p=0,726$). Пациентов, которым закрывались илео- и колостомы, в основной

Таблица 1.

Распределение больных в основной и контрольной группах по полу, возрасту, ИМТ и виду кишечной стомы.

Показатель		Группа пациентов		p
		Основная n=99	Контрольная n=96	
Пол	мужской	35 (35,4%)	44 (45,8%)	0,136
	женский	64 (64,6%)	52 (54,2%)	
Возраст, лет		$53,9 \pm 16,0$	$55,4 \pm 14,3$	0,391
ИМТ, кг/м ²		$24,6 \pm 4,0$	$25,0 \pm 4,2$	0,726
Вид стомы	колостома	38 (38,4%)	31 (32,3%)	0,374
	илеостома	61 (61,6%)	65 (67,7%)	

группе была 61 (61,6%) и 38 (38,4%), в контрольной – 65 (67,7%) и 31 (32,3%), соответственно. Статистических значимых различий не найдено ($p=0,374$).

Большинство больных как в основной, так и в контрольной группе перенесли предшествующее хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки

– в 52 (52,5%) и 52 (54,2%) наблюдениях, соответственно ($p=0,466$) (Табл. 2). Реже поводом к оперативному лечению в обеих группах был язвенный колит, рак ободочной кишки, дивертикулярная болезнь, семейный аденоматоз толстой кишки, мегаколон, ректовагинальный свищ и другие заболевания. При анализе распределения больных по характеру основного заболевания, статистически значимых различий между двумя группами не отмечено.

Таблица 2.

Распределение исследованных больных по характеру основного заболевания

Характер основного заболевания	Основная группа, n	Контрольная группа, n	p
Рак прямой кишки	52 (52,5%)	52 (54,2%)	0,466
Рак ободочной кишки	10 (10,1%)	13 (13,5%)	0,301
Дивертикулярная болезнь	8 (8,1%)	8 (8,3%)	0,577
Язвенный колит	15 (15,2%)	7 (7,3%)	0,065
Другие заболевания	14 (14,1%)	16 (16,7%)	0,386
Всего	99 (100%)	96 (100%)	

Больные, включенные в исследование, ранее переносили различный объем хирургического вмешательства. Больным первой и второй группы чаще всего была выполнена операция в объеме передней (ПР) или низкой передней резекции (НПР) прямой кишки – в 44 (44,4%) и 39 (40,6%) случаях, соответственно ($p=0,347$). На втором месте по частоте выполнения в основной и контрольной группе были субтотальная резекция ободочной кишки и тотальная колэктомия или колпроктэктомия с формированием внутритазового тонкокишечного резервуара (КПЭ + J-резервуар) – эти операции были произведены у 18 (18,2%) и 17 (17,5%) пациентов основной и контрольной групп, соответственно ($p=0,540$). Следующими по частоте были реконструктивно-восстановительные операции (РВО) с ликвидацией одноствольной колостомы, выполненные у пациентов первой и второй группы в 10 (10,1%) и 16 (16,7%) случаях, соответственно ($p=0,128$). Реже в

основной и контрольной группе выполнялись резекции левых отделов ободочной кишки – в 8 (8,1%) и 8 (8,3%) наблюдениях ($p=0,577$) и другие операции – у 12 (12,1%) и 5 (5,2%) больных, соответственно ($p=0,107$). При анализе распределения больных по объему ранее перенесенного хирургического вмешательства статистически значимых различий между группами не отмечено.

Таблица 3.

**Характер выполненных операций, сопровождавшихся формированием
превентивной кишечной стомы**

Характер операции	Основная группа, n	Контрольная группа, n	p
ПР / НПР прямой кишки	44 (44,4%)	39 (40,6%)	0,347
БАР прямой кишки	7 (7,1%)	11 (11,5%)	0,209
Резекция левых отделов ободочной кишки	8 (8,1%)	8 (8,3%)	0,577
РВО с ликвидацией одноствольной колостомы	10 (10,1%)	16 (16,7%)	0,128
СРОК / КЭ / КПЭ + J-резервуар	18 (18,2%)	17 (17,5%)	0,540
Другое	12 (12,1%)	5 (5,2%)	0,107
Всего	99 (100%)	96 (100%)	

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний встречалась артериальная гипертензия 2 или 3 степени – у 14 (14,1%) пациентов в основной и у 19 (19,8%) – в контрольной группе. Вторым по распространенности заболеванием в I и II группе была варикозная болезнь вен нижних конечностей – в 6 (6,1%) и 2 (2,1%) случаях, соответственно. На третьем месте по частоте среди пациентов основной и контрольной группы выявляли доброкачественную гиперплазию предстательной

железы – в 2 (2,0%) и 1 (1,0%) случае, соответственно. У 14 (14,1%) больных в основной и 19 (19,8%) пациентов контрольной группы имелись другие сопутствующие заболевания. У большинства больных – 65 (65,7%) и 62 (64,6%) пациентов основной и контрольной группы, соответственно, сопутствующих заболеваний выявлено не было. У всех включенных в исследование пациентов сопутствующие заболевания на момент операции были в стадии компенсации.

При сравнении длительности существования превентивной кишечной стомы в основной и контрольной группе статистически значимых различий не выявлено – в среднем $29,0 \pm 14,9$ и $27,7 \pm 16,9$ недель, соответственно ($p=0,457$).

Завершая клиническую характеристику пациентов, включенных в исследование, можно констатировать, что в результате рандомизации были сформированы две группы пациентов сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ, виду кишечной стомы, характеру основного заболевания, объему ранее перенесенной операции и сроку существования превентивной ношения кишечной стомы.

2.3 Клинический осмотр, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Все больные с превентивными кишечными стомами, включенные в исследование, проходили перед операцией стандартное комплексное обследование, включающее в себя первичный осмотр, клинические, инструментальные и лабораторные методы.

При осмотре живота оценивали состояние рубца передней брюшной стенки в проекции ранее перенесенной лапаротомии. Оценивали наличие осложнений вокруг кишечных стом. Прежде всего, обращали внимание на состояние парастомальной кожи (наличие или отсутствие гиперемии, мацераций, эрозий). Определяли наличие парастомальной грыжи в положении стоя при натуживании – она определялась у 22 (22,2%) пациентов основной и у 28 (29,2%) больных контрольной группы ($p=0,479$).

У всех больных производили осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки, при котором оценивали зону ранее сформированного

колоректального анастомоза при расположении последнего на расстоянии до 8 см от края ануса, или зону резервуароректального анастомоза. Обращали внимание, прежде всего, на ширину просвета межкишечного анастомоза, а также наличие в нем дефектов, инфильтративных изменений в окружающих тканях. У женщин производили влагалищное исследование.

Эндоскопические методы исследования (руководитель отдела эндоскопической диагностики и хирургии – доктор медицинских наук, профессор В.В. Веселов)

Для исключения острых патологических изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также выявления сопутствующих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки всем больным с превентивными кишечными стомами, включенным в исследование, выполняли эзофагогастродуоденоскопию. При выполнении исследования использовали гастроскопы Fusinon FG-1Z (Япония) и Olympus GIF N180 (Япония).

Для оценки состояния тонкой и толстой кишки и выявления сопутствующих заболеваний выполняли их эндоскопические исследования. Колоноскопию проводили аппаратами Evis Exera II Olympus CV-180 (Япония) после механической очистки функционирующего отдела толстой кишки препаратами полиэтиленгликоля в дозировке, соответствующей массе тела пациента. Подготовка к колоноскопии отключенных отделов толстой кишки производилась очистительными клизмами. При выполнении колоноилеоскопии осматривали и оценивали слизистую оболочку толстой и терминального отдела подвздошной кишки на протяжении 10-15 см.

Рентгенологические методы исследования (руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии – доктор медицинских наук И.В. Зароднюк)

Для исключения возврата заболевания у онкологических больных (местного рецидива, отдаленного метастазирования), а также выявления сопутствующих заболеваний проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза. С этой

целью использовали 64-срезовый аппарат Philips Brilliance CT 64 Slice (США). При необходимости исследование дополняли внутривенным введением рентгенконтрастного неионного диагностического препарата в концентрации от 350 до 370 мг йода/мл в объеме от 70 до 110 мл.

У всех больных оценивали состояние отключенных отделов кишки рентгенконтрастными методами исследования: ирригоскопией, проктографией, резервуарографией. В качестве рентгенконтрастного вещества использовали взвесь сульфата бария в разведении 1:3 в объеме от 100 до 250 мл при резервуаро- или проктографии, и от 500 до 800 мл при ирригоскопии. После заполнения бариевой взвесью всех отделов толстой кишки или тонкокишечного резервуара выполняли обзорную рентгенографию (фаза тугого заполнения). При проведении рентгенологического исследования методом двойного контрастирования после опорожнения в кишку вводили воздух и повторно производили снимок. Оценивали характеристики сформированного ранее кишечного анастомоза и исключали сопутствующие заболевания. С этой целью использовали аппарат для выполнения цифровой рентгенографии Italray Clinodigit OMEGA (Италия).

В отдельных случаях, в частности, при необходимости уточнения диагноза в случае недостаточной информативности КТ-исследования, прибегали к магнитно-резонансной томографии (МРТ) интересующей области тела на аппарате Philips 1.5T Intera Achieva MRI (США). При необходимости контрастного усиления при МРТ-исследовании использовали препараты Примовист (Байер, Ирландия) в концентрации 0,25 ммоль/мл либо Омнискан (Амершам Хелс, Ирландия) в концентрации 0,5 ммоль/мл объемом от 10 до 80 мл.

Ультразвуковые методы исследований (руководитель отдела ультразвуковой диагностики – доктор медицинских наук, профессор Л.П.Орлова).

С целью исключения возврата заболевания или отдаленного метастазирования у пациентов, перенесших операции по поводу злокачественных опухолей толстой кишки; для исключения острых воспалительных изменений, а также с целью выявления сопутствующих заболеваний выполняли

трансабдоминальные ультразвуковые исследования как дополнение к рентгенологическим.

При сомнениях в состоятельности сформированного ранее низкого колоректального или резервуароректального/резервуароанального анастомоза или для исключения наличия воспаления в прямой кишке, трансабдоминальное исследование дополняли трансректальной и/или трансвагинальной визуализацией при помощи соответствующих УЗ-датчиков.

Всем пациентам в возрасте 65 лет и старше перед операцией проводили УЗИ сосудов нижних конечностей для исключения тромбообразования и оценки состояния клапанного аппарата крупных венозных магистралей.

Для выполнения вышеперечисленных исследований использовали следующие ультразвуковые аппараты: Philips IU22 (США), Hitachi VISION Preirus (Япония), В-К Medical Pro Focus 2202 (Дания), General Electric Logiq E9 (США).

Всем пациентам пожилого и преклонного возраста проводили предоперационное УЗИ сердца с целью выявления сопутствующей сердечной патологии, оценки состояния клапанного аппарата сердца и сократительной функции сердечной мышцы. Исследование проводили аппаратом Hitachi ALOKA Alpha 6 (Япония).

При интраоперационных находках, например, при обнаружении карциноматоза (больная Б., 82 лет, и/б: 804/16) и необходимости интраоперационного УЗИ были применены аппараты Esaote MyLab 30 (Италия) и В-К Medical Pro Focus 2202 (Дания).

Клинико-биохимические методы исследований (заведующая клинико-диагностической лабораторией – А.В. Каменева).

С целью исключения нарушений в системе гомеостаза в день поступления в стационар всем пациентам проводили лабораторные исследования: общеклинический анализ крови (на аппарате CELL-DYN Ruby, Япония), биохимический анализ крови (на аппарате Beckman Coulter AU 480, США), комплексное исследование электролитов крови (на аппарате ABL 800 Flex, Англия), гемокоагулограмму (на аппарате Sysmex CA-500, Япония), общий анализ

мочи (на аппарате Porketchem UA, Япония), уровень онкомаркеров – ракового эмбрионального антигена и СА-199 (на аппарате Lazurite, США).

Микробиологические и иммунологические методы исследования (руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований – кандидат медицинских наук М.А. Сухина).

У всех пациентов, включенных в исследование, в дооперационном периоде производили забор отделяемого из функционирующего колена кишечной стомы в количестве не менее 1г в стерильный контейнер для микробиологических исследований.

После операции закрытия стомы проводили забор естественного стула при помощи специально разработанного в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России и запатентованного прибора (полезная модель №152629: "Вкладыш для унитаза для сбора кала с диагностической целью"), позволяющего стандартизировать процесс сбора биоматериала и минимизировать возможность чужеродной контаминации образцов.

Из приспособлений для сбора кала известен стерильный контейнер с ложкой-дозатором, основным недостатком которого являются неудобство сбора биоматериала, так как непосредственный забор его должен осуществляться с какой-либо поверхности, что нередко затруднительно по техническим, психологическим и социально-бытовым причинам. Наиболее часто в качестве таковой поверхности в стационаре используют судно общего пользования, но в этом случае результаты микробиологического анализа могут оказаться ложноположительными или ложноотрицательными.

Полезная модель относится к медицинскому оборудованию, предназначенному для сбора кала с диагностической целью, и направлена на упрощение процесса сбора кала, увеличение точности результата за счет сбора его на чистую поверхность вкладыша, что исключает воздействие сторонних микроорганизмов на результат анализа. Вкладыш представлен влагонепроницаемой полиэтиленовой пленкой прямоугольной формы с чашеобразным углублением в центре, размерами 44×25 см, обеспечивающими

крепление ее поверх просвета унитаза на его боковых поверхностях. По периметру пленки имеются не менее 4-х самоклеящихся крепежных элемента (Рис. 2). Полезная модель направлена на создание простой и надежной конструкции для сбора кала с диагностической целью. Техническим результатом является упрощение процесса сбора кала, удобство и комфортность использования для пациента, а также высокая точность результата анализа биоматериала за счет стерильности его рабочей поверхности.

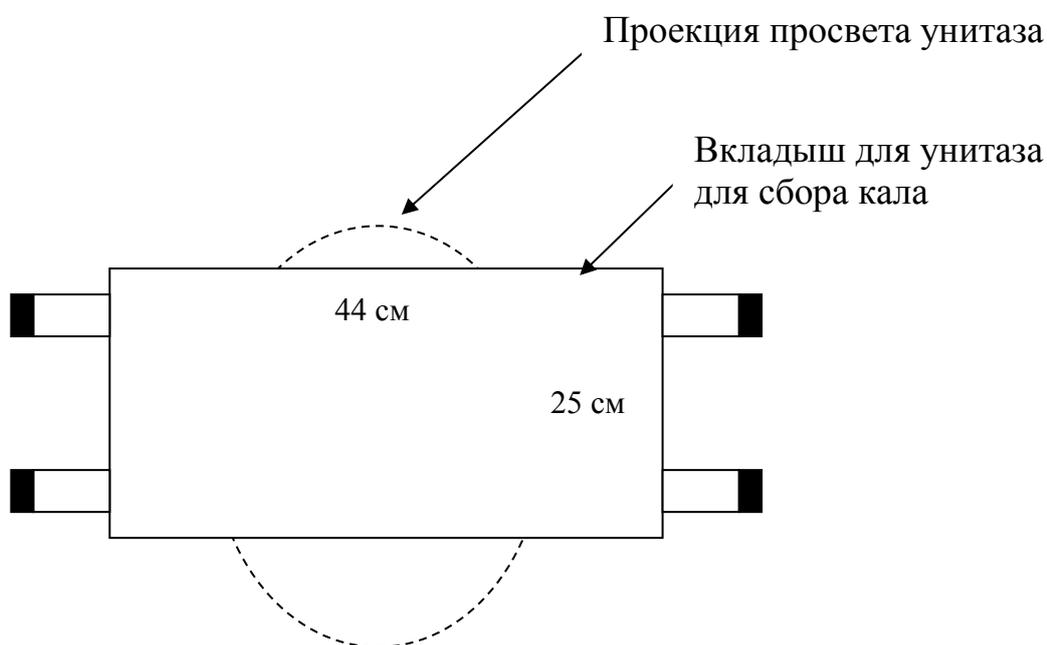


Рисунок 2. Схема вкладыша для унитаза для сбора кала с диагностической целью.

При подготовке к сбору биоматериала крышку и сиденье унитаза устанавливают в вертикальное положение, вкладыш при помощи четырех самоклеящихся элементов прикрепляют к боковым наружным поверхностям унитаза рабочей поверхностью вверх таким образом, чтобы было перекрыто $3/4$ просвета унитаза. Сиденье унитаза устанавливают в рабочее положение. После дефекации производят сбор биоматериала в стерильный контейнер для транспортировки.

Биоматериалы после забора непосредственно доставляли в лабораторию в течение 30 минут. Идентификацию выделенных культур бактерий осуществляли с

помощью матрично-ассоциированной времяпролетной лазерной масспектрометрии (на аппарате Bruker MALDI-TOF, США). Тестирование антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов микроорганизмов проводили методом, основанным на определении бактериального роста при пограничных (*break-point*) концентрациях антибиотика, в соответствии со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) с использованием бактериологического анализатора "WalkAway40S" (Siemens, Германия-США). Последний позволяет выявлять возможные механизмы резистентности (β -лактамазы расширенного спектра у грамотрицательных бактерий, пенициллиназы у грампозитивных бактерий и другие). Метод основан на определении минимальной подавляющей концентрации антибиотика.

Полученный у пациентов биоматериал дополнительно подвергали анализу на присутствие токсинов А и В *Clostridium difficile* иммунохроматографическим методом с использованием набора "DUO TOXIN A+B". Относительная чувствительность и относительная специфичность его равна 86,7% и 91,7%, соответственно. Тест способен определить концентрацию 4 нг/мл токсина А и 5 нг/мл токсина В.

Производили оценку кишечной микрофлоры для выявления изменений в качественном и количественном составе его до и после операции закрытия кишечной стомы в двух исследуемых группах.

2.4 Шкала оценки степени выраженности воспаления операционной раны.

Признаками поверхностной инфекции считаются эритема, отек, уплотнение и скопление жидкости в поверхностных слоях раны с очевидным или нет нагноением. При глубокой инфекции раны в воспалительный процесс, наряду с поверхностными слоями (кожа, подкожная клетчатка), вовлекаются более глубокие слои, такие как фасция и мышечные структуры.

В настоящее время не существует объективной системы оценки степени выраженности воспалительных изменений в области операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы [18]. Точное определение интенсивности воспаления и глубины инфицирования тканей необходимо для единообразного толкования результатов. В идеале подобная система оценки должна содержать точное определение самого факта инфекции, быть понятной для клинициста, применимой в стационарных и амбулаторных условиях [103].

Наиболее широкое применение получила шкала оценки инфекции в области хирургического вмешательства, выработанная на основе опыта американских центров по профилактике и контролю за заболеваниями [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]. В ней инфекционно-воспалительные осложнения делятся на два типа: I – инфекция хирургического доступа, или раневая инфекция, которая подразделяется на поверхностную и глубокую; II – инфекция, развивающаяся в анатомической области, в которой располагается оперируемый орган, или органспецифическая инфекция (Табл. 4).

Другой, часто применяемой в хирургии системой оценки операционной раны, является шкала ASEPSIS, разработанная в 1986 г. Wilson A.P. и соавт. для кардиохирургических пациентов (Табл. 5) [128]. Авторами шкала применялась для сравнения эффективности различных режимов антибиотикопрофилактики путем оценки заживления операционной раны. Оценка производится по общему количеству баллов, которое присваивается операционной ране в результате применения определенных критериев. Со временем, данную систему оценки стали применять в своей практике врачи других хирургических профилей [32, 39, 44, 97].

Таблица 4.

Система оценки операционной раны по критериям CDC

Раневая инфекция.
<u>Поверхностная:</u>
При поверхностной раневой инфекции должны присутствовать два следующих критерия:
<ul style="list-style-type: none"> • развивается в течении 30 дней после операции; • вовлекает только кожу и частично подкожную клетчатку вокруг раны.

Плюс имеется хотя бы один из нижеперечисленных критериев:

- гнойное отделяемое из раны;
- микроорганизмы, выделенные из поверхностных слоев раны;
- по крайней мере хотя бы один из нижеперечисленных симптомов: боль, локализованная припухлость, эритема, повышенная температура - и рана, при этом, намеренно раскрыта хирургом, даже несмотря на отрицательный результат бактериального посева;
- установка диагноза поверхностной раневой инфекции хирургом или специально обученным медицинским персоналом.

Глубокая:

При глубокой раневой инфекции должны присутствовать следующие три критерия:

- развивается в течении 30 дней после операции (или в течении 1 года, в случае установки имплантата);
- развитие инфекции связано с операцией;
- вовлекает глубокие слои тканей, такие как фасция или мышечные ткани.

Плюс имеется хотя бы один из нижеперечисленных критериев:

- выделение гноя из глубоких слоев раны, но не из органспецифической области;
- расхождение глубоких слоев раны или намеренное раскрытие раны хирургом, когда имеется лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$, локализованная боль и уплотнение, даже несмотря на отрицательный результат бактериального посева;
- абсцесс или другие доказательства инфекции, вовлекающей операционную рану и найденные при непосредственной ревизии путем повторного хирургического вмешательства, гистологического или рентгенологического исследования;
- установка диагноза глубокой раневой инфекции хирургом или специально обученным медицинским персоналом.

Органспецифическая инфекция.

- Инфекция, развивающаяся в течении 30 дней с момента операции (или в течении 1 года если применялся имплантат);
- развитие инфекции связано с операцией;
- инфекция вовлекает любую анатомическую область, кроме кожного покрова, фасций или мышечных тканей, которая была открыта во время операции;

Плюс имеется хотя бы один из нижеперечисленных критериев:

- выделение гноя по дренажу, установленному в области оперируемого органа;
- микроорганизмы, выделенные из глубоких слоев раны;
- абсцесс или другие доказательства инфекции, вовлекающей область оперируемого органа и найденные при непосредственной ревизии путем повторного хирургического вмешательства, гистологического или рентгенологического исследования;
- установка диагноза органспецифической инфекции хирургом или специально обученным медицинским персоналом.

По данным некоторых исследований, шкала ASEPSIS отличается более объективными критериями оценки по сравнению с другими системами, опирающимися на субъективное мнение врача или специально обученного медицинского персонала [64, 66]. Стоит отметить также и то, что эта шкала позволяет оценивать динамику раневого процесса. Основным недостатком, ограничивающим широкое применение шкалы ASEPSIS, является ее громоздкость.

Еще одна шкала была создана в городе Саутгемптон (Великобритания) и изначально применялась для оценки заживления операционных ран при грыжесечениях [31] (Табл. 6). Раны, согласно Саутгемптонской шкале, делятся на четыре категории по степени осложнений:

А - нормальное заживление;

В - минимальные осложнения;

С - раневая инфекция - раны отнесенные к IV или V типу, либо раны, вылеченные при помощи антибиотиков после выписки из клиники, несмотря на

Таблица 5.

Шкала оценки операционной раны ASEPSIS

Характеристика раны	Участок раны, вовлеченный в воспаление (%)				
	< 20	20-39	40-59	60-79	> 80
<i>серозные выделения</i>	1	2	3	4	5
<i>эритема</i>	1	2	3	4	5
<i>гнойные выделения</i>	2	4	6	8	10
<i>расхождение глубоких слоев раны</i>	2	4	6	8	10
Дополнительные баллы					
<i>антибиотикотерапия</i>	10				
<i>дополнительное рассечение или дренирование</i>	5				
<i>хирургическая обработка</i>	10				
<i>лабораторное подтверждение путем выделения бактерий</i>	10				
<i>госпитализация более 14 дней</i>	5				
<i>необходимость в амбулаторном лечении</i>	5				
Интерпретация результатов					
<i>Общее количество баллов</i>	<i>Категория заживления раны</i>				
0 - 10	удовлетворительное заживление				
11 - 20	нарушенное заживление				
21 - 30	минимальное инфицирование				
31 - 40	умеренное инфицирование				
> 40	тяжелая раневая инфекция				

Таблица 6.

Саутгемптонская шкала оценки операционной раны

Ранг	Проявления
0	нормальное заживление
I - Нормальное заживление с минимальными нарушениями (кровоизлияния или незначительная эритема)	
A	<i>минимальные нарушения (точечные кровоизлияния)</i>
B	<i>умеренные нарушения (кровоизлияния вдоль раны)</i>
C	<i>слабо выраженная эритема</i>
II - Эритема плюс другие явления воспаления	
A	<i>точечная</i>
B	<i>непосредственно вокруг разреза</i>
C	<i>вдоль раны</i>
D	<i>околораневых тканей</i>
III - Чистые или серозно-геморрагические выделения из раны	
A	<i>точечные (< 2 см)</i>
B	<i>вдоль раны (> 2 см)</i>
C	<i>большим объемом</i>
D	<i>длительные (> 3 дней)</i>
IV - Нагноение	
A	<i>точечное (< 2 см)</i>
B	<i>вдоль раны (> 2 см)</i>
V - глубокая или тяжелая раневая инфекция с или без разрушения тканей; гематома, требующая аспирации	

категорию, к которой были отнесены эти раны амбулаторными медицинскими сестрами;

D - большая гематома - раневая или мошоночная гематома, требующая аспирации или эвакуации.

Несмотря на сложность интерпретации и явные противоречия, она также получила распространение в хирургии. Так, в ней для описания изменений III ранга используются разнородные характеристики: распространенность изменений, длительность выделений и объем раневого отделяемого. Помимо этого, не понятно какой объем отделяемого следует считать большим?

Сравнивая наиболее распространенные системы оценки, приведенные выше, необходимо отметить, что шкала CDC и Саутгемптонская шкала не позволяют объективизировать выявленные воспалительные изменения и провести их балльную оценку. Шкала ASEPSIS, напротив, имеет балльную систему оценки и хороша для оценки динамики раневого процесса, но очень неудобна в практическом применении.

В проспективном моноцентровом исследовании, проведенном в США [64], авторы сравнивали долю инфекционных осложнений, выявляемых по шкалам CDC и ASEPSIS. В исследовании участвовали независимо друг от друга три хирурга, которым предоставили данные историй болезни и фотографии операционных ран 171 включенного в исследование пациента. Степень согласованности мнений, полученных разными наблюдателями определялась величиной каппа, k . Каппа принимает значение от -1 до +1. Если каппа равна +1, то это говорит о полном согласии. Значение -1 свидетельствует о полном несогласии [1]. Органспецифическая инфекция авторами не рассматривалась. При помощи шкалы CDC первым, вторым и третьим хирургом раневая инфекция была установлена у 6,2%, 7,4% и 14,1% пациентов, соответственно, со средней степенью согласованности ($k=0,55$).

Анализируя эти же данные по шкале ASEPSIS хирургами выявлено 2,4%, 2,4% и 3,6% случаев инфицирования раны с очень высокой степенью согласованности ($k=0,83$). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что шкала с балльной системой оценки позволяет проводить более объективный анализ. Однако, несмотря на явное преимущество шкалы ASEPSIS,

авторы не считают ее идеальной. С целью практического применения они предлагают ее упрощать и переделывать, адаптируя для решения конкретных задач [64].

Но нельзя не отметить существующие разночтения между шкалами в вопросе идентификации инфицированности операционной раны. В Великобритании в 2004 году опубликованы результаты проспективного обсервационного исследования, в котором сравнивалась согласованность критериев оценки среди четырех наиболее часто используемых систем: CDC, NINSS (Национальная система оценки нозокомиальных инфекций Великобритании), идентификация инфицирования раны только по факту нагноения и ASEPSIS [126]. Средняя частота выявления инфицированности ран в соответствии с перечисленными шкалами составила 19,2%, 14,6%, 12,3% и 6,8% случаев, соответственно, что говорит об отсутствии в этих системах четких критериев оценки, однозначно трактующих выявленные изменения. Следует подчеркнуть, что среди всех подобных систем общим критерием достоверного инфицирования операционной раны является наличие гнойного отделяемого [39].

В послеоперационном периоде у всех пациентов, включенных в исследование, производили оценку степени выраженности воспалительных изменений операционной раны на стационарном и амбулаторном этапах (в течение 30 дней после операции). При этом регистрировали максимальную степень воспаления. Для объективизации этого процесса в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России была разработана оригинальная шкала (шкала ГНЦК) (Табл. 7).

В ней различают 5 степеней воспаления (фотографии из архива Центра реабилитации ГНЦК им А.Н. Рыжих – руководитель, к.м.н. И.А. Калашникова).

I степень – воспаления нет, что соответствует степени IA (Рис. 3А), либо могут наблюдаться незначительные гиперемия или отек, которые в подавляющем большинстве случаев сопровождают нормальное заживление раны – IB (Рис. 3Б);

Таблица 7.

Шкала ГНЦК для оценки степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы

Степень воспаления	Описание	
I	А	Нормальное заживление раны
	Б	Минимальные изменения в виде незначительного отека и/или гиперемии кожи вокруг раны
II	Серозно-геморрагические выделения из раны в любом объеме или неинфицированная гематома раны	
III	Гнойные выделения из раны без необходимости системной антибиотикотерапии	
IV	Тяжелая раневая инфекция с расхождением поверхностных слоев раны (кожа, подкожная жировая клетчатка) и необходимостью системной антибиотикотерапии	
V	Тяжелая раневая инфекция с расхождением глубоких слоев раны (апоневроз, мышцы) и необходимостью системной антибиотикотерапии	

II степень – из раны эвакуируется неинфицированное серозно-геморрагическое отделяемое в любом объеме либо, если оно скапливается в подкожной клетчатке, формируется гематома без признаков нагноения (Рис. 4);

III степень – появляется гнойное отделяемое из раны, но еще нет признаков системной воспалительной реакции, местное лечение эффективно (Рис. 5);

IV степень – нагноение операционной раны с расхождением поверхностных ее слоев (кожи, подкожной жировой клетчатки) и развившимися признаками системной воспалительной реакции, требующее антибиотикотерапии (Рис. 6);

V степень – нагноение операционной раны с расхождением всех, в том числе и глубоких, слоев и проявлениями тяжелой системной воспалительной реакции. Антибиотикотерапия обязательна для профилактики сепсиса (Рис. 7) [19].



Рис. Рисунок 3Б. Фотография
послеоперационной раны. Степень
Сте воспаления IB – минимальные
нормаизменения в виде незначительного
П: отека и гиперемии. Пациент Г., 46
лет.



Рисунок 4. Фотография послеоперационной раны. Степень воспаления II – серозно-геморрагические выделения из раны. Пациент Ц., 43 года.

Рисунок 5. Фотография послеоперационной раны. Степень воспаления III – нагноение раны (виден отводящий гной дренаж). Пациент П., 60 лет.



Рисунок 6. Фотография послеоперационной раны. Степень воспаления IV – нагноение раны с расхождением поверхностных ее слоев. Пациентка Д., 56 лет.



Рисунок 7. Фотография послеоперационной раны. Степень воспаления V – нагноение раны с расхождением всех ее слоев. Пациент Ф., 49 лет.

2.5 Подготовка пациентов к оперативному вмешательству и техника выполнения операции.

В случае с превентивной колостомой пациенты накануне операции соблюдали бесшлаковую диету и принимали растворы полиэтиленгликоля для механического очищения и подготовки кишечника. Пациентам с илеостомами специальной подготовки кишечника не проводили. При задержке рентгенконтрастного вещества в отключенных отделах кишки применяли очистительные клизмы.

За 12 часов до операции с целью профилактики тромбозомболических осложнений пациенту подкожно вводили 0,3 мл надропарина кальция – низкомолекулярного гепарина, обладающего выраженной активностью против фактора свертывания Ха. При наличии у пациента выраженной венозной недостаточности, а также тромбозов глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, по согласованию с сосудистым хирургом, доза низкомолекулярного гепарина могла быть увеличена. Также в комплекс противоземболических мер входило обязательное эластическое бинтование нижних конечностей, либо использование противоземболических чулков 1 степени компрессии (по показаниям степень компрессии могла быть увеличена) за 2 часа до операции. Бинтование или надевание чулков проводили в положении пациента лежа.

В контрольной группе всем пациентам приблизительно за 30 минут до начала операции однократно внутривенно болюсно вводили амоксициллин/клавуланат в дозе 1,2 г.

Для контроля диуреза и постоянного интраоперационного опорожнения мочевого пузыря, выполняли его дренирование катетером Фоллея.

Всем пациентам операции выполнялись под комбинированной анестезией. В эпидуральное пространство вводился местный анестетик, за счет чего осуществлялось обезболивание. Внутривенно использовались наркотические анальгетики. Для проведения инфузионной терапии в предоперационной комнате устанавливался периферический венозный катетер.

При недостаточной анестезии, для проведения искусственной вентиляции легких в условиях тотальной миорелаксации выполняли интубацию трахеи и поддержку дыхания с помощью аппарата ИВЛ. Для интенсификации инфузионной терапии в этом случае производили катетеризацию подключичной или яремной вены по Сельдингеру.

С целью контроля основных жизненно важных функций органов интраоперационно проводился мониторинг работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма.

После оперативного вмешательства пациентов в течение двух часов наблюдали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, после чего, при гладком послеоперационном течении, переводили в палату хирургического отделения.

Операции у всех больных выполняли с соблюдением принципов асептики и антисептики. Операционное поле на разных этапах операции (перед кожным разрезом, перед и после формирования кишечного анастомоза, перед ушиванием раны передней брюшной стенки) обрабатывали растворами антисептиков. Сразу после закрытия просвета кишки и обработки операционного поля растворами антисептиков производили смену перчаток у оперирующей бригады хирургов и операционной сестры.

Всем пациентам закрытие кишечных стом выполняли внутрибрюшным способом через парастомальный доступ. Производили иссечение стомы из передней брюшной стенки окаймляющим кожным разрезом. Петлю кишки, несущую стому, поэтапно острым путем высвобождали из тканей передней брюшной стенки и выводили из операционной раны. Последнюю изолировали салфетками. Протоколом исследования не регламентировались способ и техника формирования кишечного анастомоза, способ ушивания операционной раны, дренирование брюшной полости – выбор оставался за оперирующим хирургом.

2.6 Клинико-экономические методы исследований.

При проведении клинико-экономического расчетов в своем исследовании мы учитывали только прямые затраты, понесенные стационаром, в частности, средства, затраченные на лечение всех послеоперационных осложнений в каждой из исследуемых групп в период госпитализации. При равных условиях оказания помощи и отсутствии оснований предполагать, что объем услуг в двух сравниваемых группах будет существенно отличаться, возможно ограничиться анализом затрат на лекарственное лечение [7]. Следует отметить, что в нашем анализе учитывались цены конкретных лекарств конкретных производителей, то есть тех лекарственных препаратов, которые реально использовались в лечении.

Накладные (косвенные) затраты, то есть расходы необходимые для обеспечения деятельности медицинской организации и выполнения медицинской услуги, рассматривали в качестве неизменяемых, так как пациенты обеих исследуемых групп получали их в одинаковом объеме.

На первом этапе высчитывали среднюю стоимость лечения пациента с неосложненным послеоперационным течением отдельно в каждой группе. На втором этапе определяли фактическую общую стоимость лечения послеоперационных осложнений в группах путем анализа историй болезней.

Методом математического моделирования нами была сформулирована формула для вычисления приблизительной общей стоимости лечения всех пациентов в отдельной исследуемой группе:

$$x = (n^1 * y^1) + (n^2 * y^2)$$

где, x – общая стоимость лечения всех пациентов в группе;

n^1 – количество пациентов в группе без послеоперационных осложнений;

y^1 – средняя стоимость лечения пациента в группе без послеоперационных осложнений;

n^2 – количество пациентов в группе с развившимися послеоперационными осложнениями;

y^2 – средняя стоимость лечения пациента в группе с развившимися послеоперационными осложнениями.

Далее высчитывали среднюю стоимость лечения одного пациента в каждой группе путем определения отношения общей стоимости лечения в группе к количеству пациентов в группе. Сравнивали среднюю стоимость лечения одного пациента между группами.

2.7 Статистические методы оценки результатов.

Данные о пациентах обеих групп были внесены в электронную таблицу Excel. При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры оценивали с помощью средней M и среднеквадратического отклонения σ . При негауссовом распределении оценивали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения средних величин был применен непарный t -тест с поправкой Стьюдента для малых выборок при сравнении двух групп. Сравнение средних значений трех и более групп осуществляли с помощью дисперсионного анализа (метод ANOVA). Различия в бинарных величинах оценивали с помощью точного двустороннего теста Фишера. Взаимосвязь между номинальными или категориальными величинами определяли с помощью критерия хи-квадрата Пирсона.

Обработка результатов выполнена с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 18, Graph Pad Prism 6. Различия признавали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРЕВЕНТИВНЫМИ КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ.

3.1 Результаты хирургического лечения.

Кишечный анастомоз при закрытии стом формировался ручным и аппаратным способом в 78 (78,8%) и 21 (21,2%) случаях в основной и у 76 (79,2%) и 20 (20,8%) больных в контрольной группе, соответственно (Табл. 8). Статистически значимых различий в способах формирования анастомоза у больных двух групп не выявлено ($p=0,948$).

Таблица 8

Распределение больных в группах по способу формирования кишечного анастомоза, продолжительности операции, продолжительности госпитализации и послеоперационному койко-дню.

Показатель		Группа пациентов		P
		Основная n=99	Контрольная n=96	
Способ формирования кишечного анастомоза	ручной	78 (78,8%)	76 (79,2%)	0,948
	аппаратный	21 (21,2%)	20 (20,8%)	
Продолжительность (среднее \pm среднеквадратичное отклонение)	операции, мин	82,3 \pm 30,7	80,0 \pm 30,1	0,603
	госпитализации, дней	11,4 \pm 5,4	11,6 \pm 6,6	0,852
	послеоперационного периода, дней	7,9 \pm 3,6	8,2 \pm 3,3	0,555

Средняя продолжительность хирургического вмешательства по закрытию кишечной стомы также статистически значимо не различалась между двумя группами ($p=0,603$). В основной группе этот показатель составил $82,3 \pm 30,7$ минут, в контрольной – $80,0 \pm 30,1$ минут. Средняя продолжительность госпитализации пациентов в основной группе оказалась равна $11,4 \pm 5,4$ дней, в контрольной – $11,6 \pm 6,6$ дней – различия статистически не значимы ($p=0,852$). Продолжительность послеоперационного койко-дня также была сопоставима между двумя группами и составила $7,9 \pm 3,6$ в основной и $8,2 \pm 3,3$ в контрольной группе ($p=0,555$).

Нами также проведен анализ распределения больных в основной и контрольной группах по виду кишечной стомы и способу формирования кишечного анастомоза (Табл. 9).

Таблица 9.

Распределение больных в основной и контрольной группах по виду кишечной стомы и способу формирования кишечного анастомоза.

Вид кишечного анастомоза	Группа пациентов			
	Основная n=99		Контрольная n=96	
	илеостомы	колостомы	илеостомы	колостомы
ручной	40 (40,4%)	38 (38,4%)	45 (46,9%)	31 (32,3%)
аппаратный	21 (21,2%)	0	20 (20,8%)	0

Так, в основной и контрольной группах закрытие илеостом с формированием ручного кишечного анастомоза произведено в 40 (40,4%) и 45 (46,9%) случаях, соответственно. Этим же способом колостомы закрывались у 38 (38,4%) пациентов основной и у 31 (32,3%) больного группы контроля. Закрытие илеостом с использованием сшивающе-режущего аппарата в первой и второй группе произвели в 21 (21,2%) и в 20 (20,8%) случаях, соответственно. Ни в одном

из случаев при ликвидации колостом кишечный анастомоз не формировался аппаратным швом.

3.2 Частота и структура послеоперационных осложнений.

Осложнения развились у 23 (23,3%) больных основной и у 27 (27,9%) пациентов контрольной группы. Отмечена тенденция к несколько большей частоте осложнений в группе пациентов с АБП, однако, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,530$) (Табл. 10).

Таблица 10.

Общая частота и характер послеоперационных осложнений среди пациентов основной и контрольной группы

Осложнение	Группа пациентов		p
	Основная n=99	Контрольная n=96	
ИОХВ	12 (12,2%)	11 (11,4%)	0,350
Диарея	4 (4%)	8 (8,3%)	0,212
Фебрильная лихорадка	6 (6,1%)	1 (1%)	0,064
Парез желудочно-кишечного тракта	0	3 (3,1%)	0,760
Кровотечение из зоны кишечного анастомоза	0	2 (2,1%)	0,149
Цистит	0	1 (1%)	0,309
Пневмония	0	1 (1%)	0,309
Пневмоторакс	1 (1%)	0	0,324
Всего:	23 (23,3%)	27 (27,9%)	0,530

Наиболее частым осложнением после операций была ИОХВ, развившаяся примерно с одинаковой частотой в основной и контрольной группах – в 12 (12,2%) и 11 (11,4%) наблюдениях, соответственно. Статистически значимых различий в частоте развития ИОХВ между группами не выявлено ($p=0,350$).

Диарея с частотой стула 5 и более раз в сутки регистрировалась в два раза реже в группе больных без АБП, чем в группе с профилактическим назначением АБ – у 4 (4%) и 8 (8,3%) пациентов, соответственно. Однако, различия между группами по этому осложнению оказались статистически недостоверными ($p=0,212$). Фебрильная лихорадка с подъемом температуры тела не выше $38,5^{\circ}\text{C}$ сохранялась не более 2 суток и не требовала дополнительного назначения антибиотиков. Это состояние развивалось как в первой, так и во второй группе – в 6 (6,1%) и 1 (1%) случае, соответственно ($p=0,064$). В свою очередь, парез желудочно-кишечного тракта в основной группе не наблюдался вовсе, в то время как в контрольной он развился у 3 (3,1%) пациентов ($p=0,760$) и потребовал дополнительного лечения. Кровотечение из зоны сформированного кишечного анастомоза, купированное консервативными методами лечения, развилось у 2 (2,1%) больных контрольной группы, тогда как у пациентов основной группы подобное осложнение не было отмечено ($p=0,149$). Кроме того, у одной (1%) больной из основной группы после установки подключичного венозного катетера для проведения инфузионной терапии развился пневмоторакс. В контрольной группе подобного осложнения не было ($p=0,324$). Также, в группе пациентов, которым проводилась АБП, у одной (1%) больной развился цистит ($p=0,309$), и еще у одной (1%) пациентки диагностирована нижнедолевая пневмония ($p=0,309$). У этих трех последних потребовалось дополнительное назначение антибиотиков.

С целью иллюстрации развития ААД после профилактического назначения АБ приводим следующий клинический пример.

Пациентка К., 61 года, и/б №7274/14 в плановом порядке 22.07.14г поступила в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России с жалобами на наличие колостомы на передней брюшной стенке для решения вопроса о возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции – закрытия илеостомы.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с декабря 2013г., когда пациентку стали беспокоить тянущие боли в нижних отделах живота. Через 10 дней от начала заболевания состояние больной резко ухудшилось, появились

гипертермия до 38⁰С, озноб. Боли в животе приобрели колюще-режущий характер, также появились распирающие боли в левой поясничной области. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка в экстренном порядке доставлена в больницу по месту жительства (г.Электрогорск), где госпитализирована в хирургическое отделение. Клиническая картина была расценена как острый некротический пиелонефрит, в связи с чем 27.12.13 больной была выполнена пункционная нефростомия слева - гнойного отделяемого по дренажу не получено. В течении последующих дней у больной сохранялись боли в животе, гипертермия возросла до фебрильных цифр, усилились симптомы интоксикации. Учитывая клиническую картину, у больной был заподозрен перитонит. В связи с этим, 31.12.13г. пациентка была оперирована. При лапаротомии был диагностирован распространенный гнойный перитонит, причиной которого была перфорация дивертикула нисходящей ободочной кишки с формированием забрюшинного абсцесса, опорожнившегoся в брюшную полость. Полость абсцесса вплотную прилегала к левому мочеточнику, последний не был расширен. Больной произведена санация и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства, двуствольная трансверзостомия. Нефростома была удалена. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия в течении 10 дней. На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось, температура тела и показатели крови нормализовались. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное лечение и наблюдение хирурга по месту жительства.

При настоящем поступлении общее состояние больной было удовлетворительным. Пациентка повышенного питания, ИМТ = 27 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипы не определялись, ЧДД – 16 дыхательных движений в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 80 уд/мин. АД – 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот не был вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перитонеальных

симптомов не было. Дизурических явлений больная не отмечала. В левой мезогастральной области имелась двуствольная трансверзостома без признаков парастомальных осложнений.

Из результатов лабораторных исследований при поступлении обращали на себя внимание увеличенное количество лейкоцитов (18-20 в поле зрения) и эритроцитов (9-10 в поле зрения) в моче. В общем и биохимическом анализах крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормы не было.

При колоноскопии от 29.07.14г. были осмотрены все отделы толстой кишки. В нисходящей ободочной и сигмовидной кишке визуализированы множественные дивертикулы с частотой 1-2 на гаустру и до 0,6 см в диаметре, без признаков воспаления в них. Также выявлены умеренные воспалительные изменения слизистой отключенной части толстой кишки – слизистая розовой окраски, ранимая при контакте, со множественными геморрагиями, с перестроенным сосудистым рисунком, что было расценено как колит отключенной кишки.

При ирригоскопии от 04.04.14 в нисходящей и сигмовидной кишке были выявлены множественные дивертикулы (1-2 на гаустру) с признаками перипроцесса. Стенки средней трети сигмовидной кишки утолщены до 0,5 см, просвет кишки здесь деформирован и сужен до 2,0 см.

При УЗИ ободочной кишки от 16.04.14 также были выявлены дивертикулы нисходящей и сигмовидной кишки с преимущественным поражением последней. Стенка средней трети сигмовидной кишки утолщена до 0,4 см. Выявлены УЗ-признаки хронического воспаления в дивертикулах средней трети сигмовидной кишки.

Таким образом, на основании проведенного клинико-инструментального обследования установлен диагноз: Дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненное течение с развитием перфорации дивертикула нисходящей ободочной кишки с формированием забрюшинного абсцесса, дренировавшегося в брюшную полость с развитием распространенного гнойного перитонита. Двуствольная трансверзостома. Состояние после диагностической пункционной нефростомии слева 27.12.13г. Состояние после лапаротомии, санации и

дренирования брюшной полости и забрюшинного пространства, двустольной трансверзостомии, удаления нефростомы 31.12.13г. по поводу распространенного гнойного перитонита.

Больная оперирована в плановом порядке 31.07.14г. После лапаротомии при интраоперационной ревизии в брюшной полости был выявлен умеренно выраженный спаечный процесс, выпота не было. Выполнен адгезиолизис, освобождены от спаек петли тонкой и ободочной кишки. При освобождении подвздошной кишки от париетальной брюшины правой подвздошной ямки вскрылась гнойная полость, из которой выделилось около 5 мл отделяемого грязно-розовой окраски – материал взят для бактериологического исследования и определения антибиотикочувствительности. Стенка дистальной трети сигмовидной кишки была утолщена до 0,5 см, уплотнена, фиксирована к левым придаткам матки с образованием воспалительного инфильтрата плотно-эластической консистенции, размерами 10 x 8 см. Колостома была наложена на среднюю треть сигмовидной кишки.

Выполнена операция в объеме комбинированной резекции левых отделов ободочной кишки с ликвидацией двустольной трансверзостомы, левосторонней тубовариэктомии, формирования десцендоректального анастомоза, илеостомии по Торнболлу.

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия комбинацией ципрофлоксацина в дозе 400 мг в сутки внутривенно (по 200 мг x 2 введения) и метронидазола 1,5 г в сутки внутривенно (по 500 мг x 2 введения) в течении 5 дней. Через 5 дней были получены результаты антибиотикочувствительности материала из гнойной полости правой подвздошной ямки. Микрофлора была представлена *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительными к меропенему. В связи с этим, ципрофлоксацин и метронидазол были отменены и начата антибиотикотерапия меропенемом в дозе 1 г в сутки внутривенно капельно в течении 10 дней. Послеоперационный период протекал без осложнений и на 23 день пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства.

Через 3,5 месяца больная вновь была госпитализирована в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России для реконструктивно-восстановительного вмешательства – закрытия превентивной двухствольной илеостомы.

В результатах лабораторных исследований при поступлении (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи) отклонения от нормы не было.

При колоноскопии от 05.11.14 было выявлено умеренное сужение колоректального анастомоза. В связи с чем было произведено его аппаратное бужирование до 1,6 см в диаметре.

При ирригоскопии от 27.11.14 колоректальный анастомоз шириной 1,5 см находился на уровне 3 крестцового позвонка.

После проведенных обследований было решено провести реконструктивно-восстановительное вмешательство. За 30 минут до начала операции для профилактики возникновения инфекционно-воспалительных осложнений в области хирургического вмешательства был введен комбинированный АБ – амоксициллин/клавулановая кислота – в дозе 1,2 г внутривенно болюсно. Пациентка оперирована в плановом порядке 27.11.14г. – произведено внутрибрюшное закрытие илеостомы в 3/4 просвета кишки по Мельникову.

На вторые сутки после операции у больной развилась диарея с частотой стула до 5 раз в сутки. При иммунологическом анализе стула токсины А и В *Сl. difficile* не были обнаружены. Ситуация была расценена как ААД, в связи с чем назначена эрадикационная антибактериальная терапия в виде 1,5 г метронидазола *per os* в течении 5 дней. На второй день терапии отмечен положительный эффект – стул уредился до 1 раза в сутки.

На 6 день после операции пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства.

Данный клинический случай демонстрирует негативное влияние комбинированной и продолжительной антибактериальной терапии у пациентов в анамнезе на течение послеоперационного периода. В данной ситуации развитие

ААД с большей долей вероятности связано с предшествующим антибактериальным лечением.

Потенциальная разница в структуре послеоперационных осложнений у больных с превентивными илео- и колостомами побудила нас провести дальнейший анализ частоты и характера осложнений в зависимости от вида закрываемой кишечной стомы. Развитие ИОХВ при закрытии илео- и колостом в основной группе отмечено у 7 (11,5%) и 5 (13,1%) пациентов ($p=0,519$), в контрольной группе у 7 (10,8%) и 4 (12,9%) больных ($p=0,501$), соответственно (Табл. 11). Развитие диареи в послеоперационном периоде отмечено у пациентов, перенесших закрытие илеостом и колостом: в первой группе – у 3 (4,9%) и 1 (2,6%) больного ($p=0,502$), во второй группе – в 7 (10,8%) и 1 (3,2%) случае ($p=0,201$), соответственно. Фебрильная лихорадка отмечена после закрытия илео- и колостом: в основной группе у 5 (8,2%) и у 1 (2,6%) пациента ($p=0,251$), в контрольной группе данное осложнение развилось только в 1 (1,5%) случае при закрытии илеостомы ($p=0,677$). Парез желудочно-кишечного тракта, потребовавший лечения, отмечен только у 3 (7,6%) больных в группе с АБП, которым выполнено закрытие превентивных илеостом ($p=0,267$). Кровотечение из зоны сформированного кишечного анастомоза также развилось только у 2 (3,1%) пациентов контрольной группы, которым закрывали илеостомы ($p=0,456$). Таким образом, анализ и сравнение структуры послеоперационных осложнений среди пациентов с превентивными илео- и колостомами не показали значимых различий.

Таблица 11.

Частота и структура послеоперационных осложнений в группах в зависимости от вида кишечной стомы

Осложнение	Группа пациентов		p	p
	Основная n=99	Контрольная n=96		

	илеостома n=61	колостома n=38		илеостома n=65	колостома n=31	
ИОХВ	7 (11,5%)	5 (13,1%)	0,519	7 (10,8%)	4 (12,9%)	0,501
Диарея	3 (4,9%)	1 (2,6%)	0,502	7 (10,8%)	1 (3,2%)	0,201
Фебрильная лихорадка	5 (8,2%)	1 (2,6%)	0,251	1 (1,5%)	0	0,677
Парез ЖКТ	0	0	-	3 (7,6%)	0	0,267
Кровотечение из зоны кишечного анастомоза	0	0	-	2 (3,1%)	0	0,456
Другие осложнения	1 (1,6%)	0	0,616	1 (1,5%)	1 (3,2%)	0,544
Без осложнений	45 (73,8%)	31 (81,7%)	0,217	44 (64,7%)	25 (82,7%)	0,268

Для анализа частоты и степени выраженности воспалительных осложнений со стороны операционной раны использовали шкалу ГНЦК. У большинства пациентов рана зажила без или с минимальными воспалительными изменениями в виде незначительного отека и/или гиперемии вокруг раны, что не изменило тактику лечения и не привело к возрастанию послеоперационного койко-дня в 87 (87,8%) случаях в основной и у 85 (88,6%) больных контрольной группы – I степень воспаления ($p=0,532$) (Табл. 12).

Таблица 12.

Частота и степень выраженности воспалительных изменений операционной раны в группах

Степень воспаления	Основная группа, n=99	Контрольная группа, n=96	p
-------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------	----------

I	87 (87,8%)	85 (88,6%)	0,532
II	6 (6,1%)	8 (8,3%)	0,368
III	0	1 (1%)	0,492
IV	6 (6,1%)	2 (2,1%)	0,150
V	0	0	-
Всего	99 (100%)	96 (100%)	

Вторая степень воспаления, характеризующаяся чистыми серозно-геморрагическими выделениями из раны, наблюдалась в основной и контрольной группах в 6 (6,1%) и 8 (8,3%) случаях, соответственно ($p=0,368$). III степень воспаления раны отмечена только у 1 (1%) больного контрольной группы – в этом случае с нагноением удалось справиться без применения АБ ($p=0,492$). У 6 (6,1%) пациентов основной и у 2 (2,1%) больных группы контроля развилась IV степень воспаления раны, когда в результате нагноения разошлись поверхностные ее слои (кожа, подкожная жировая клетчатка) ($p=0,150$). Всем этим больным была назначена антибиотикотерапия. Нагноение операционной раны с полным ее расхождением характерным для V степени воспаления по шкале ГНЦК, не развилось ни у одного пациента, как в основной, так и в контрольной группе. Проведенный анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в степени выраженности воспалительных изменений операционной раны между исследуемыми группами.

Также проведено сравнение степени выраженности воспалительных изменений операционной раны между пациентами, перенесшими ликвидацию илео- и колостом (Табл. 13).

Таблица 13.

Частота и степень выраженности воспалительных изменений операционной раны в группах в зависимости от вида кишечной стомы

	Основная группа n=99	p	Контрольная группа n=96	p
--	---------------------------------	----------	------------------------------------	----------

Степень воспаления раны	илеостома n=61	колостома n=38		илеостома n=65	колостома n=31	
I	54 (88,5%)	33 (86,8%)	0,519	58 (89,2%)	27 (87,1%)	0,501
II	3 (4,9%)	3 (7,9%)	0,421	6 (9,3%)	2 (6,5%)	0,490
III	0	0	-	0	1 (3,2%)	0,323
IV	4 (6,6%)	2 (5,3%)	0,579	1 (1,5%)	1 (3,2%)	0,544
V	0	0	-	0	0	-
Всего	61 (100%)	38 (100%)		65 (100%)	31 (100%)	

У большинства пациентов основной и контрольной группы при закрытии илео- и колостомой операционная рана заживала без осложнений либо с минимальными воспалительными изменениями, не влияющими на общую клиническую картину и тактику ведения пациентов. В первой группе таких больных с илео- и колостомами было 88,5% и 86,8% ($p=0,519$), во второй группе – 89,2% и 87,1% пациентов, соответственно ($p=0,501$). Вторая степень воспаления в основной группе развилась в 4,9% случаев после закрытия илеостомой и в 7,9% наблюдениях после закрытия колостомой ($p=0,421$). В контрольной группе II степень воспаления отмечена соответственно в 9,3% и 6,5% случаях ($p=0,490$). Нагноение операционной раны III степени без необходимости системной антибиотикотерапии зарегистрировано только у одного (3,2%) пациента контрольной группы после закрытия колостомой ($p=0,323$). Нагноение раны IV степени с расхождением кожных краев, подкожной жировой клетчатки и необходимостью подключения системной антибиотикотерапии отмечено в основной группе – в 6,6% и 5,3% случаях ($p=0,579$), в контрольной – у 1,5% и 3,2% пациента, соответственно ($p=0,544$). Ни в одной из групп не отмечено статистически значимых отличий в частоте развития воспаления операционной раны между пациентами, перенесшими закрытие илео- и колостомой.

С целью иллюстрации развития воспаления 4-й степени в операционной ране после закрытия превентивной стомы, приводим следующий клинический пример.

Пациент О., 50 лет, и/б №7743/15 в плановом порядке 14.12.15г поступил в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России с жалобами на наличие кишечной стомы на передней брюшной стенке для решения вопроса о возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции – закрытия илеостомы.

Из анамнеза известно, что 08.07.15г., пациент в экстренном порядке был госпитализирован в городскую больницу по месту жительства (г. Дедовск Московской области) с клинической картиной перитонита. В анализах крови при поступлении определялся лейкоцитоз – $20 \times 10^9/\text{л}$. Пациент в экстренном порядке был оперирован. После лапаротомии при интраоперационной ревизии была выявлена перфорация сигмовидной кишки рыбной костью с развитием разлитого калового перитонита. Больному была выполнена резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана. В послеоперационном периоде проводилась интенсивная инфузионная, стимуляционная, комбинированная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия из группы цефалоспоринов III поколения и метронидазолом. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства.

Через 4 месяца после операции больной обратился в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России с целью решения вопроса о возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции с ликвидацией одноствольной колостомы. После комплексного обследования пациент был госпитализирован 10.11.15г.

При поступлении общее состояние больного было удовлетворительным. Пациент удовлетворительного питания, ИМТ – $25,6 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы увеличены не были. В легких дыхание было везикулярным, проводилось во все отделы, хрипов не было. ЧДД составила 17 дыхательных движений в 1 минуту. Тоны сердца были ясными, ритмичными. Пульс – 80 ударов в минуту. АД – 130/80 мм ртутного столба. Язык был влажным, чистым. Живот не был вздут, при пальпации был мягким, безболезненным во всех отделах. Перитонеальных

симптомов не было. Дизурических явлений больной не отмечал. В левой мезогастральной области имелась одноствольная сигмостома без признаков парастомальных осложнений.

По результатам лабораторных исследований при поступлении (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи) отклонений от нормы выявлено не было.

При колоноскопии (05.11.15г) были осмотрены функционирующие и отключенные отделы толстой кишки, в которых патологических изменений не было.

При ирригоскопии (06.11.15г) были контрастированы все отделы толстой кишки. Отключенная часть была представлена культей прямой кишки протяженностью 12 см. В функционирующих и отключенных отделах патологические изменения не определялись.

Таким образом, на основании проведенного клинико-инструментального обследования был установлен диагноз: Одноствольная сигмостома. Состояние после резекции сигмовидной кишки по типу операции Гартмана 08.07.15 по поводу перфорации сигмовидной кишки с развитием разлитого калового перитонита.

Больной был оперирован в плановом порядке 13.11.15г. После лапаротомии при интраоперационной ревизии в брюшной полости был выявлен умеренно выраженный спаечный процесс, выпота не было. Выполнен адгезиолизис. Стома была наложена на проксимальную треть сигмовидной кишки. Выполнена операция в объеме ликвидации одноствольной сигмостомы с формированием реконструктивно-восстановительного сигморектального анастомоза, илеостомии по Торнболлу. В пери- и послеоперационном периоде с профилактической целью введен комбинированный антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов – амоксициллина/клавуланат. Препарат вводился в течении суток, его общая суточная доза составила 3,6 г (по 1,2 г три раза в сутки). Послеоперационный период протекал без осложнений и на 13 день пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства.

Через месяц больной вновь был госпитализирован в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России для реконструктивно-восстановительного вмешательства – закрытия превентивной двухствольной илеостомы.

По данным лабораторных исследований при поступлении (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи) отклонения от нормы не определялись.

При проктографии (05.12.15г) колоректальный анастомоз шириной 2,0 см находился на высоте 6 см от края ануса. Выхода контрастного вещества за пределы кишечной стенки не определялось.

Было решено провести реконструктивно-восстановительное вмешательство. Была проведена антибиотикопрофилактика путем однократного введения амоксициллина/клавулановой кислоты в дозе 1,2 г внутривенно болюсно за 30 минут до начала операции, после чего пациент был оперирован в плановом порядке 15.12.15г. – произведено внутрибрюшное закрытие илеостомы в 3/4 просвета кишки по Мельникову.

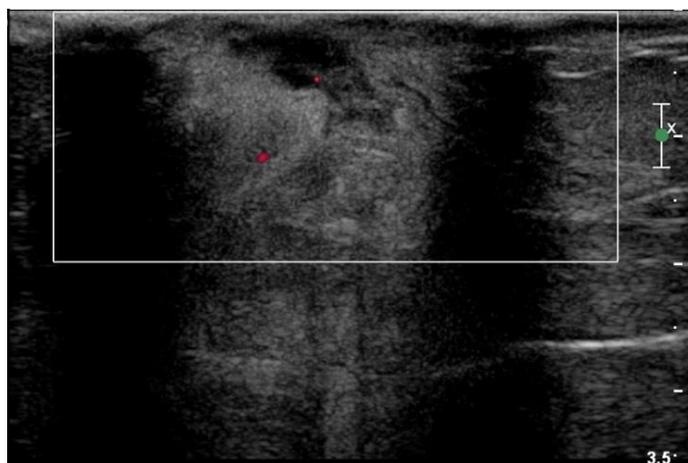
На третьи сутки после операции у больного появилась гиперемия кожи вокруг операционной раны с развитием инфильтрата подкожно-жировой клетчатки и подъемом температуры тела до фебрильных цифр, в связи с чем было решено начать антибактериальную терапию амоксициллина/клавуланатом в дозе 3,6 г в сутки внутривенно болюсно (по 1,2 г 3 раза в сутки) в комбинации с метронидазолом в дозе 1,5 г в сутки внутривенно капельно (по 500 мг 3 раза в сутки). На фоне лечения состояние пациента несколько улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильных цифр.

Однако, при перевязке на пятые сутки после операции из операционной раны выделилось около 10 мл детрита грязно-серой окраски. Учитывая нагноение послеоперационной раны, была снята часть кожных швов. (Рис. 8). На фоне

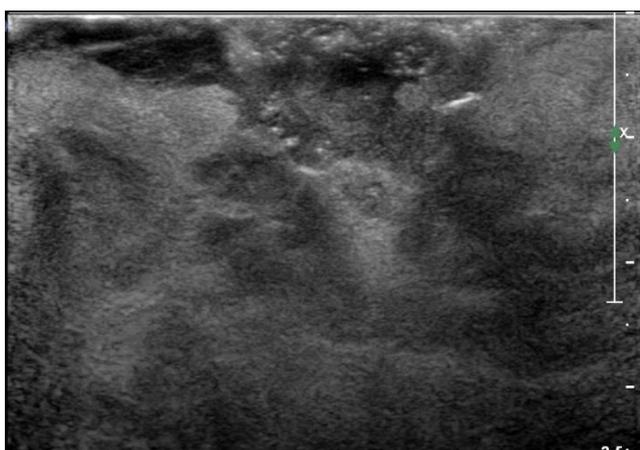


Рисунок 8. Фотография операционной раны пациента О. (и/б №7743/15) на 4 сутки после операции.

проводимого лечения отмечена положительная динамика, рана очистилась, температура тела нормализовалась, больной отметил улучшение самочувствия. При УЗИ области послеоперационной раны было отмечено скопление жидкости на уровне подкожной клетчатки, которое было дренировано. (Рис. 9 и 10).



▲ **Рисунок 9.** УЗ-картина операционной раны пациента О. (и/б №7743/15) на 4 сутки после операции, поперечное сечение.



◀ **Рисунок 10.** УЗ-картина операционной раны пациента О. (и/б №7743/15) на 4 сутки после операции, продольное сечение.

На 8 день после операции пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное долечивание у хирурга по месту жительства.

Данный клинический случай демонстрирует, что проведение антибиотикопрофилактики не всегда может предотвратить развитие инфекционно-воспалительных осложнений в операционной ране у пациентов после закрытия

превентивных кишечных стом. Этот факт лишний раз свидетельствует о том, что постулат о необходимости профилактического назначения АБ у больных при закрытии превентивной кишечной стомы является спорным.

При однофакторном дисперсионном анализе (Табл. 14) статистически значимое влияние на частоту развития воспалительных осложнений со стороны операционной раны оказали такие факторы, как наличие онкологического заболевания ($p < 0,01$), проведенная в анамнезе химио- или химиолучевая терапия ($p = 0,01$), продолжительность операции закрытия стомы ($p = 0,04$), уровень гемоглобина крови до операции ($p = 0,02$) и дренирование брюшной полости ($p = 0,02$). При многофакторном дисперсионном анализе установлено, что статистически значимое влияние на частоту развития воспалительных осложнений со стороны операционной раны оказывал только фактор наличия онкологического заболевания ($p = 0,002$).

Ретроспективно были проанализированы особенности анамнеза, характер основного и сопутствующих заболеваний, течение интра- и послеоперационного периодов у пациентов на этапе формирования превентивной кишечной стомы для выявления возможных факторов риска, потенциально влияющих на течение послеоперационного периода при закрытии кишечной стомы. У всех пациентов изучались такие факторы как осложненное течение заболевания, комбинация применяемых антибиотиков, продолжительность применения антибиотиков, послеоперационные осложнения, стадия рака по системе TNM, степень анемии накануне операции, наличие гипопротеин- и/или гипоальбуминемии, количество ранее перенесенных операций на органах брюшной полости. На первом этапе нами проведен однофакторный дисперсионный анализ (Табл. 15).

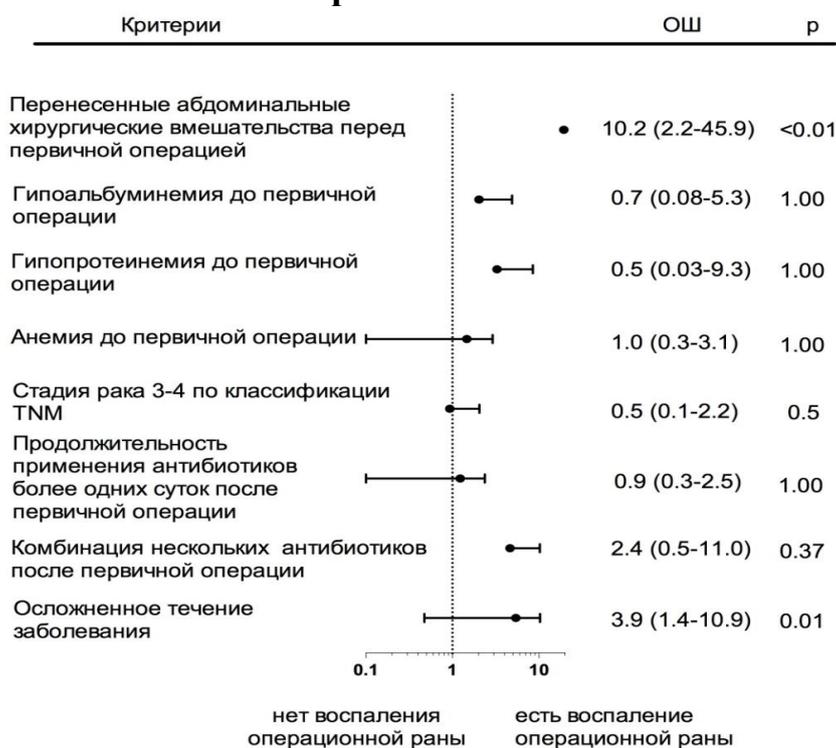
Таблица 14.

Однофакторный дисперсионный анализ факторов риска развития воспалительных осложнений со стороны операционной раны.

Критерии	ОШ	p
Пол	1.7 (0.6-4.2)	0.37
Возраст	0.9 (0.4-2.2)	0.82
Вид кишечной стомы	1.2 (0.5-2.9)	0.82
Срок существования кишечной стомы	1.4 (0.5-4.5)	0.79
ХТ или ХЛТ в анамнезе	0.2 (0.1-0.7)	0.01
Уровень гемоглобина крови до		

Таблица 15.

Однофакторный дисперсионный анализ по ретроспективным критериям риска развития воспалительных осложнений со стороны операционной раны.



При этом выявлено влияние общего количества перенесенных ранее абдоминальных операций ($p < 0,01$) и осложненного течения заболевания ($p = 0,01$) на частоту развития воспалительных осложнений со стороны операционной раны на этапе закрытия превентивной кишечной стомы. Однако, при проведении

одномерного многофакторного анализа на втором этапе, данные признаки не показали себя как независимые факторы риска.

3.3 Результаты микробиологических исследований.

Бактериологическое исследование качественного и количественного состава внутрипросветной микрофлоры до- и после операции было произведено у 101 (51,8%) из 195 пациентов, включенных в исследование. На данном этапе исследования мы столкнулись с некоторыми трудностями как объективного, так и субъективного характера. У части больных нам не удалось собрать материал для микробиологического исследования до операции в связи с особенностями предоперационной подготовки пациентов. У других больных на момент выписки из стационара было невозможно собрать материал в связи с отсутствием стула. Некоторые больные отказывались собирать биоматериал в связи с субъективным дискомфортом от проводимой процедуры сбора.

Из 101 обследованного пациента 46 (45,5%) были из основной группы, 55 (54,5%) – из контрольной ($p=0,453$). При этом с илеостомой в основной группе было 33 (71,7%) пациента, в контрольной – 41 (74,5%) больной ($p=0,75$). Колостомы имели место у 13 (28,3%) пациентов основной и у 14 (25,5%) больных контрольной группы ($p=0,75$). Определяли и сравнивали различия результатов микробиологических исследований и иммунологических исследований с определением токсинов *C.difficile* в до- и послеоперационном периоде. Материалом для культурального исследования служило содержимое кишки, полученное перед операцией из стомы и кал после операции.

Следует отметить, что микрофлора кишечника – это очень сложная система и, в связи с этим, сложна и методология ее изучения. Микробиологи выделяют отдельные группы и виды микроорганизмов, качественный и количественный состав которых может играть роль маркеров тех или иных изменений. Нами были выделены и изучены наиболее значимые бактерии.

3.3.1 Состояние кишечной микрофлоры у больных с превентивными кишечными стомами.

Не выявлено статистически значимых различий в количественном содержании аутохтонной микрофлоры кишечника в дооперационном периоде у пациентов обеих исследуемых групп. Аутохтонная микрофлора, состоящая, в основном, из штаммов лакто- и бифидобактерий, отвечает за колонизационную резистентность макроорганизма. Последняя представляет собой совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре кишечника и обеспечивающих предотвращение колонизации условно-патогенными микроорганизмами.

Состав просветной микрофлоры у пациентов основной и контрольной группы до операции представлен на рисунке 11.

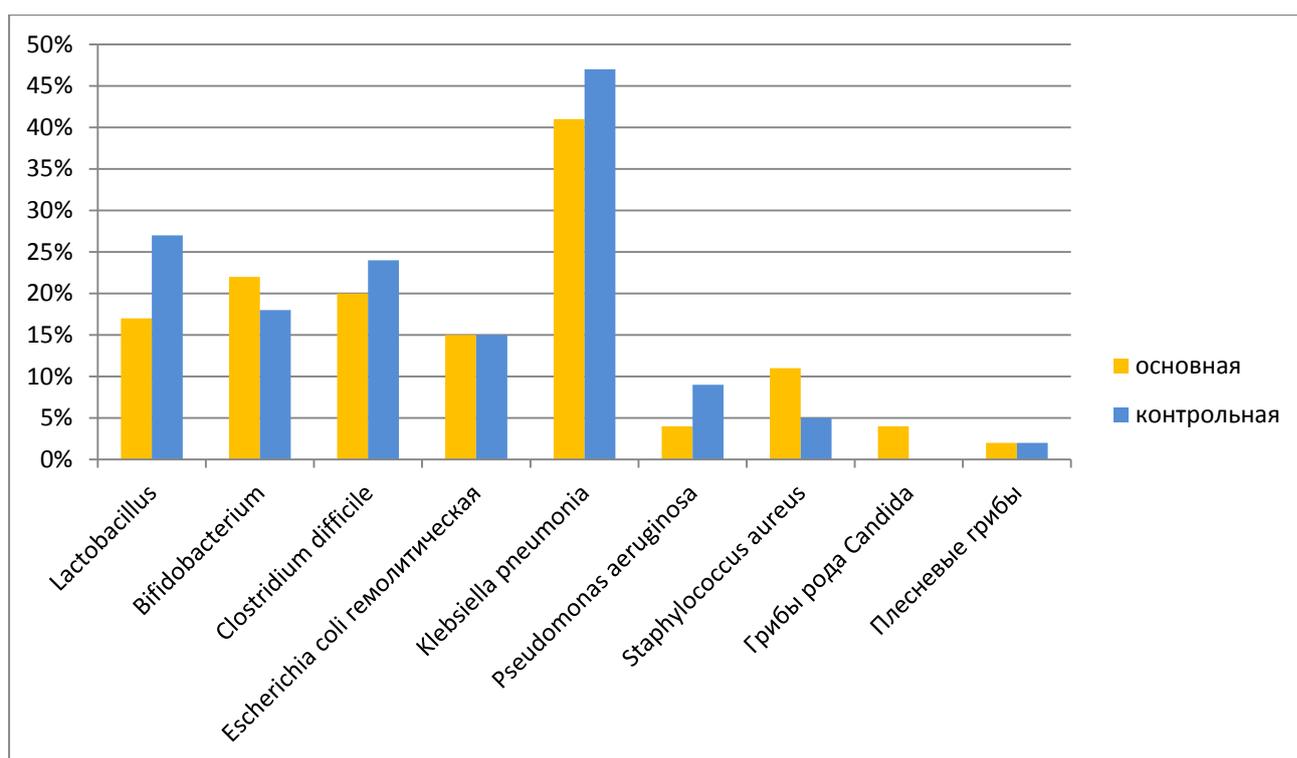


Рисунок 11. Состав просветной микрофлоры у пациентов основной и контрольной групп до операции.

У пациентов основной группы лактобактерии в нормальном титре $\times 10^7$ КОЕ/г были обнаружены только у 8 (17,4%), а в контрольной – у 15 (27,3%) пациентов ($p=0,13$).

Штаммы бифидобактерий, в норме присутствующие в титре $\times 10^8$ КОЕ/г, в основной группе выявлены у 10 (21,7%), в контрольной – у 10 (18,2%) пациентов ($p=0,29$).

Общее уменьшение количества представителей аутохтонной микрофлоры может свидетельствовать о потенциально низкой колонизационной резистентности макроорганизма у пациентов, перенесших формирование превентивной кишечной стомы.

Облигатно анаэробные грамположительные бактерии рода *Clostridium*, играют значительную роль в патогенезе дисфункций желудочно-кишечного тракта. Один из наиболее известных этиологических агентов антибиотико-ассоциированной диареи – *Clostridium difficile* – в норме может присутствовать в кишечной микрофлоре человека. К клиническим проявлениям клостридиум-ассоциированной инфекции относятся антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, которые развиваются при появлении токсинопродуцирующих штаммов. Продукция токсинов (чаще всего токсинов А и В) – основной фактор патогенности этих бактерий. *C. difficile* выделялась в титре $\geq \times 10^5$ КОЕ/г у 9 (19,6%) больных основной и у 12 (21,8%) пациентов контрольной группы ($p=0,37$).

В 6 (13,0%) случаях основной и в 8 (14,5%) контрольной группы штаммы *C. difficile* продуцировали токсин В ($p=0,83$), который является цитотоксином с выраженным цитопатологическим эффектом. Штаммов *C. difficile*, продуцирующих только токсин А, не было выделено ни в одном случае. У 1 (1,8%) пациента контрольной группы обнаружен штамм, выделяющий токсины и А и В. Тип продуцируемого токсина характеризует эпидемиологическую обстановку в каждой популяции больных.

У 7 (15,2%) пациентов основной и у 8 (14,5%) контрольной группы были выделены *Escherichia coli*, продуцирующие гемолизины ($p=0,91$). Гемолизин представляет собой порообразующий токсин, который на первых этапах действия связывается с мембраной клетки-мишени (эритроцита), а затем формирует в ней пору, через которую происходит вход и выход небольших молекул и ионов, что

ведет к гибели и лизису клетки. *E. coli*, продуцирующие гемолизины, являются этиологическими агентами развития гнойно-воспалительных реакций, в том числе сепсиса. При определении чувствительности гемолитических *E. coli* к антибиотикам 60% штаммов выделяли β -лактамазы расширенного спектра – ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase), что является признаком антибактериальной полирезистентности данных бактерий.

В 19 (41,3%) случаях основной и в 26 (47,3%) контрольной группы определялась *Klebsiella pneumoniae* в титре $> \times 10^5$ КОЕ/г ($p=0,67$). Стоит отметить, что присутствующие в микрофлоре кишечника *K. pneumoniae* в титре $< \times 10^5$ КОЕ/г также способны продуцировать токсины. Большой вклад в патогенез поражений *K. pneumoniae* вносит сидероформная система бактерий, связывающая ионы Fe^{2+} и снижающая их содержание в тканях. У *K. pneumoniae* выявлены хелаторы железа – энтеробактин (энтерохелин) и аэробактин. Клебсиеллы продуцируют термолабильные, термостабильные и кислотостабильные токсины. Последние два обеспечивают активацию системы гуанилатциклаза-цГМФ, механизм действия их аналогичен термостабильному энтеротоксину *E. coli*. Термолабильный токсин *K. pneumoniae* – это цитотоксин, который опосредует проникновение бактерии в кровотоки. *K. pneumoniae* нередко является основной причиной развития сепсиса, внутрибольничной пневмонии, катетер-ассоциированных инфекций и воспалительных осложнений, в частности, со стороны операционной раны. Патогенность *K. pneumoniae* усугубляется высоким уровнем резистентности к антибиотикам, а капсула и толстый слой слизи препятствуют проникновению препаратов непосредственно к клетке бактерии. Из 61 штамма *K. pneumoniae*, выделенного в исследовании до операции, в 55 (90%) наблюдениях они продуцировали ESBL – признак резистентности к большинству β -лактамных антибиотиков.

В микрофлоре у пациентов до операции были обнаружены штаммы грамотрицательной неферментирующей бактерии – *Pseudomonas aeruginosa*. Патогенез инфекций, вызванный *P. aeruginosa* сложен и обуславливается обилием факторов вирулентности возбудителя. *P. aeruginosa* способна внедряться в ткани, что

приводит к проникновению возбудителя в кровоток, его гематогенной диссеминации и развитию сепсиса. К эпителию слизистой оболочки кишечника *P. aeruginosa* прикрепляется благодаря фимбриям и полисахариду альгинату, из которого состоит слизистая капсулоподобная оболочка бактерии. Альгинат и липополисахарид защищают клетку бактерии от опосредованного антителами и комплементом лизиса, опсонизации и фагоцитоза. *P. aeruginosa* выделяет во внешнюю среду ряд ферментов, в том числе щелочную протеазу, эластазу, фосфолипазу, цитотоксин, экзотоксин А и экзотоксин S. Эти ферменты разрушают ткани макроорганизма и создают условия, способствующие дальнейшему размножению бактерий и их внедрению в ткани. На фоне ослабленного иммунитета макроорганизма высок риск проникновения *P. aeruginosa* в кровоток и ее гематогенной диссеминации. Большинство штаммов этой бактерии вырабатывают экзотоксин А, подобный дифтерийному токсину. Этот токсин подавляет синтез белка в клетках макроорганизма, катализируя перенос АДФ-рибозильной группы с НАД (никотинамидадениндинуклеотид) на фактор элонгации II. В результате происходит инактивация фактора элонгации II, без которого невозможно наращивание полипептидной цепи. *In vitro* экзотоксин А проявляет цитотоксическое действие, *in vivo* - некротизирующее. *P. aeruginosa* вызывает некротизирующий энтероколит у онкологических больных с нейтропенией. Чаще всего страдают дистальный отдел подвздошной кишки, слепая и восходящая ободочная кишка. В слизистой оболочке кишки образуются кровоизлияния и язвы с некротизированным дном. Когда поражение распространяется на подслизистый слой, бактерии проникают в кровеносные сосуды, и развивается бактериемия. Поражение мышечной и серозной оболочки кишки приводит к перфорации и перитониту. Подобные язвы также могут развиваться в ротоглотке, пищеводе, желудке и проксимальных отделах тонкой кишки. Клинически значимые нарушения в организме человека, вызванные *P. aeruginosa*, проявляются при снижении иммунитета и/или повышении титра этой бактерии в микрофлоре кишечника более критически значимого уровня – $\times 10^4$ КОЕ/г. В таком количестве *P. aeruginosa* выявлена у 2 (4,3%) пациентов основной и у 5 (9,0%) больных

контрольной группы ($p=0,48$). При определении антибиотикорезистентности все выделенные штаммы обладали способностью к синтезу карбопенемаз. Штаммы *P. aeruginosa* обладают перекрестной устойчивостью к антибиотикам разных групп.

Staphylococcus aureus – представитель грампозитивных кокков – в норме может присутствовать у человека в титре $< \times 10^6$ КОЕ/г. Эта бактерия выделяет множество токсинов. Вырабатываемые *S. aureus* ферменты, изменяя микросреду, создают благоприятные условия для роста бактерии. Так, коагулаза, связываясь с протромбином, вызывает его активацию и превращение фибриногена в фибрин. Последний играет важную роль в защите *S. aureus* от клеток иммунной системы и антибиотиков. Кроме того, эта бактерия вырабатывает липазы, способствующие ее выживанию в богатой жирами среде. Гиалуронидаза облегчает распространение *S. aureus*, расщепляя гликозаминогликаны гиалуроновой кислоты – одного из компонентов соединительнотканного матрикса.

При увеличении количества *S. aureus* возникает риск развития гнойно-воспалительных осложнений со стороны операционной раны, катетер-ассоциированных инфекций, сепсиса, пищевой токсикоинфекции. Основным проявлением последней является диарея – неспецифический симптом поражения желудочно-кишечного тракта. В титре $> \times 10^6$ КОЕ/г штаммы *S. aureus* обнаруживались до операции у 5 (10,9%) пациентов основной и у 3 (5,5%) больных контрольной группы ($p=0,88$). При проверке антибиотикочувствительности из 54 выделенных штаммов *S. aureus* в дооперационном периоде в 6 (11,1%) случаях они были резистентны к β -лактамам АБ и являлись метициллин-резистентными (MRSA) – возбудителями одной из самых агрессивных больничных инфекций, трудно поддающихся лечению. Основной причиной этого является наличие у представителей MRSA плазмиды резистентности, которую они способны передавать представителям других бактерий и, таким образом, распространять антибиотикорезистентность среди других штаммов бактерий.

Грибы рода *Candida* играют меньшую роль в развитии воспалительных осложнений, но применение АБ способствует увеличению количества этих грибов.

Кандидозный сепсис – это грозное инфекционное осложнение, в настоящее время плохо поддающееся лечению.

Количество этого гриба в титре $> \times 10^6$ КОЕ/г диагностировано у 2 (4,3%) пациентов основной группы. В контрольной группе подобный титр этого гриба в дооперационном периоде не наблюдался ($p=0,49$).

По одному наблюдению в основной и контрольной группах определялись плесневые грибы, что составило 2,2% и 1,8%, соответственно ($p=0,35$).

Таким образом, анализ результатов предоперационных микробиологических исследований не показал статистически значимых различий в качественном и количественном составе просветной микрофлоры у пациентов основной и контрольной групп.

3.3.2 Влияние антибиотикопрофилактики на состояние кишечной микрофлоры у оперированных больных.

Динамика изменений кишечной микрофлоры до- и после операции у пациентов основной и контрольной групп представлена на рисунках 12 и 13.

В контрольной группе пациентов отмечены достоверные различия в количественном составе лактобактерий до- и после операции – в нормальном титре эта бактерия была выявлена у 15 (27,3%) и у 4 (7,3%) больных, соответственно ($p=0,05$). В основной группе этот показатель до- и после операции не изменился и составил 8 (17,4%).

Количество выделенных штаммов бифидобактерий до- и после операции в основной группе также не изменилось – в нормальном титре она была выявлена у 10 (21,7%) и 10 (21,7%) пациентов, соответственно. В контрольной группе этот

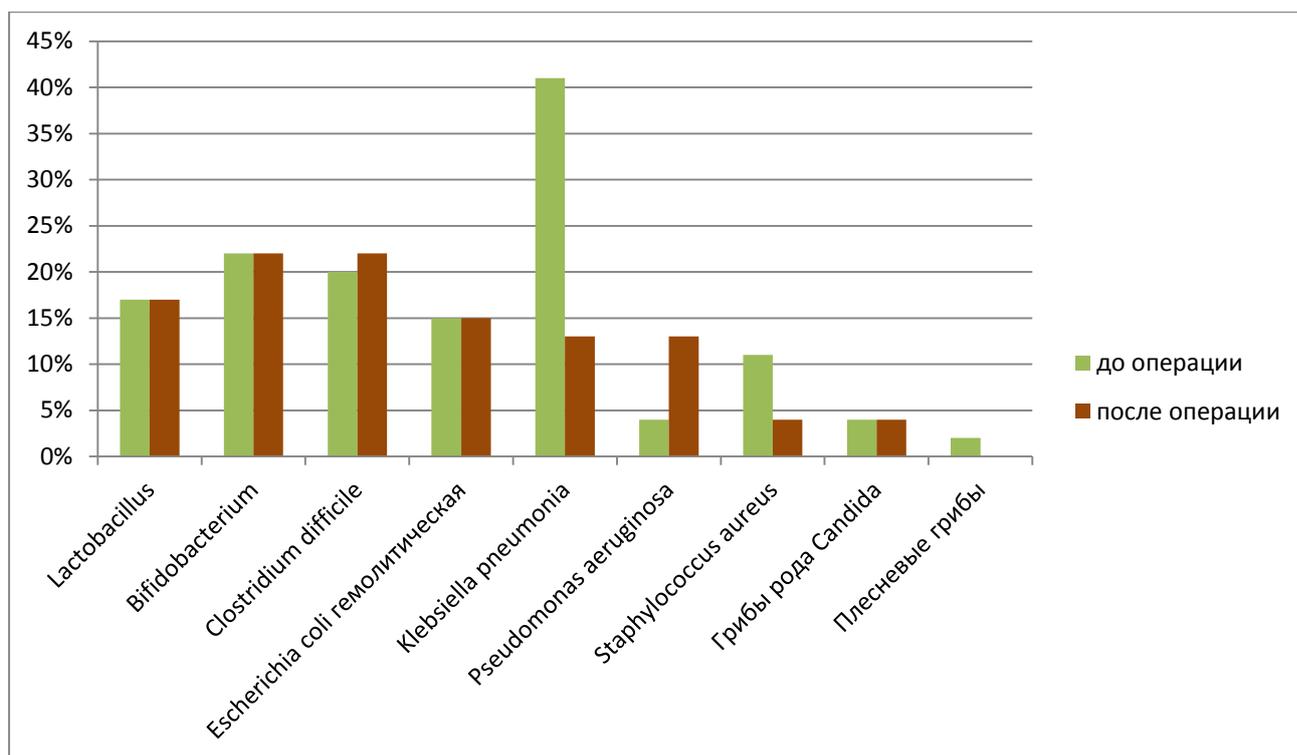


Рисунок 12. Динамика изменений внутрипросветной микрофлоры до- и после операции у пациентов основной группы без АБП.

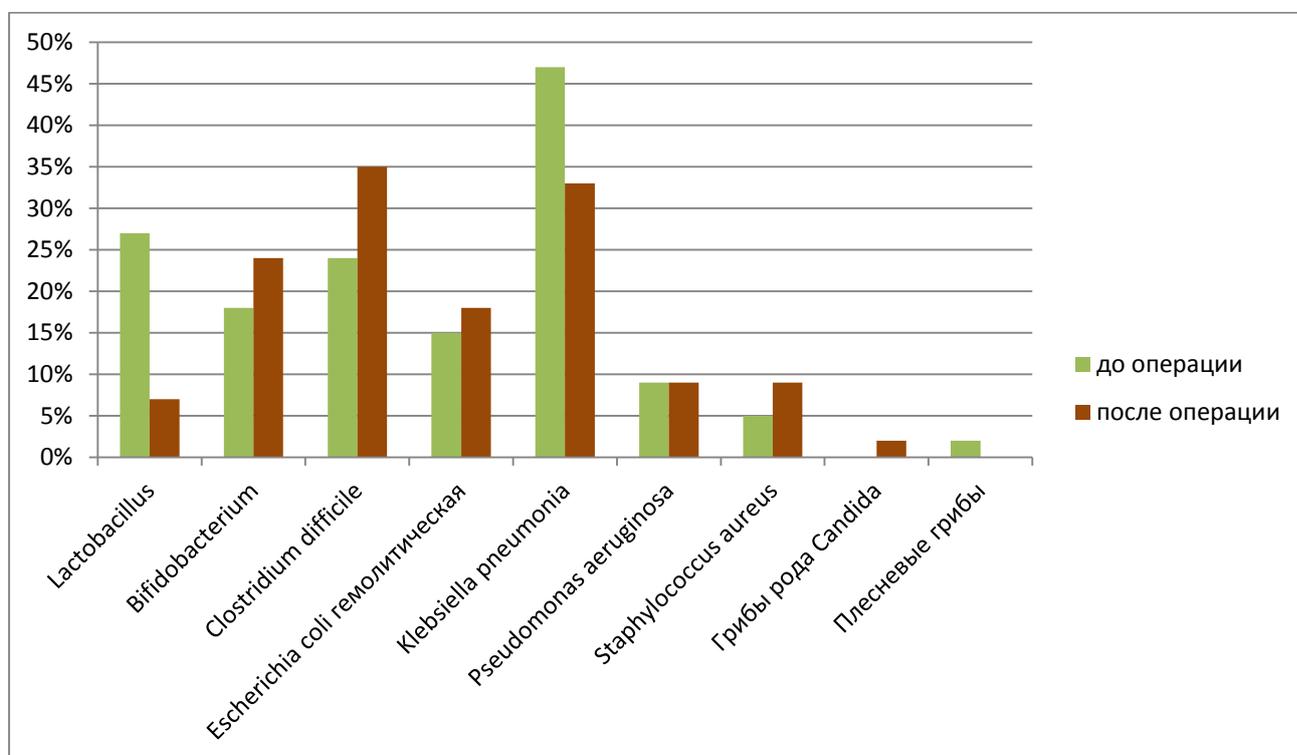


Рисунок 13. Динамика изменений внутрипросветной микрофлоры до- и после операции у пациентов контрольной группы с АБП.

показатель составил 10 (18,2%) и 13 (23,6%) больных в до- и послеоперационном периоде, соответственно ($p=0,07$).

У пациентов основной группы штаммы *S. difficile* до- и после операции обнаружены у 9 (19,6%) и 10 (21,7%) пациентов, соответственно ($p=0,62$). Среди больных контрольной группы, получивших АБП, число носителей *S. difficile* в до- и послеоперационном периоде составило 13 (23,6%) и 19 (34,5%) человек, соответственно ($p=0,10$). Частота выявления токсинопродуцирующих штаммов *S. difficile* после операции по сравнению с предоперационным периодом у пациентов основной группы не изменилась – выявлены у 6 (13,0%) больных ($p=0,53$) в обеих периодах. В контрольной группе пациентов частота встречаемости токсинопродуцирующих штаммов этой бактерии до- и после операции составила 9 (16,4%) и 12 (21,8%) больных, соответственно ($p=0,23$). В обеих исследуемых группах пациентов все выделенные штаммы *S. difficile* продуцировали токсин В или А и В. Не выделено ни одного штамма этой бактерии, продуцирующей только токсин А.

Частота обнаружения *E. coli*, продуцирующих гемолизины, у пациентов основной группы до и после операции не изменилась: она высевалась у 7 (15,2%) больных как до, так и после операции закрытия стомы ($p=0,90$). В контрольной группе больных штаммы гемолитической *E. coli* до- и после операции выявлялись у 8 (14,5%) и 10 (18,2%) пациентов, соответственно ($p=0,83$).

В основной группе пациентов частота выявления *K. pneumoniae* в послеоперационном периоде достоверно уменьшилась в 3 раза, по сравнению с периодом до операции – с 19 (41,3%) до 6 (13,0%) пациентов, соответственно ($p=0,05$). Это может объясняться тем, что в этой группе пациентов мы не назначали АБП, а значит не подавляли аутохтонную микрофлору, которая препятствует размножению *K. pneumoniae*. В контрольной группе эта бактерия в титре $> \times 10^5$ КОЕ/г до- и после операции обнаруживалась у 26 (47,3%) и 18 (32,7%) пациентов, соответственно ($p=0,24$).

Частота выявления *P. aeruginosa* в до- и послеоперационном периоде у пациентов основной группы значимо не изменилась и составила 2 (4,3%) и 6

(13,0%) пациентов ($p=0,10$). В контрольной группе распространенность штаммов этой бактерии также не изменилась: она была обнаружена у 5 (9,0%) больных как до-, так и после операции ($p=0,41$).

Штаммы *S. aureus* в титре $> \times 10^6$ КОЕ/г в основной группы до- и после операции закрытия стомы выявлены у 5 (10,9%) и 2 (4,3%) пациентов ($p=0,72$), а в контрольной – у 3 (5,5%) и 5 (9,1%) больных, соответственно ($p=0,45$). При этом, частота встречаемости метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) в основной группе до и после операции составила 4 (8,7%) и 5 (10,9%) случаев ($p=0,43$), в контрольной – 7 (12,7%) и 10 (18,2%) наблюдений, соответственно ($p=0,35$).

В основной группе пациентов грибы рода *Candida* в титре $> \times 10^6$ КОЕ/г обнаруживались с одинаковой частотой как до-, так и после операции – у 2 (4,3%) больных ($p=0,97$). В таком титре грибок у пациентов контрольной группы не высеивался ни в одном случае до операции, тогда как у 1 (1,8%) больного после операции он определился ($p=0,88$).

После операции ни у одного пациента обеих групп не выделены штаммы плесневого гриба.

Таким образом, при сравнении качественного и количественного состава микрофлоры кишечника до и после операции у пациентов основной и контрольной группы наблюдались некоторые отличия как среди аутохтонных микроорганизмов, так и среди условно-патогенных бактерий. Так, в контрольной группе пациентов, которым проводилась АБП, отмечено сокращение количества лактобактерий после операции – данные изменения могут говорить об ослаблении колонизационной резистентности макроорганизма. В основной группе сократилось количество *K. pneumoniae*, что может свидетельствовать об обратном – о сохранении в этой группе пациентов защитных свойств кишечной микрофлоры, так как подавляющие аутохтонную группу микроорганизмов АБ не применялись.

В целом, при сравнении результатов микробиологических исследований до- и после операции мы пришли к выводу, что даже однократное введение препарата в качестве АБП у пациентов, подвергающихся закрытию превентивных кишечных

стом, оказывает негативное влияние на кишечную микрофлору. Это проявляется в подавлении колонизационной резистентности макроорганизма за счет отрицательного воздействия на ауhtonную микрофлору, что приводит к уменьшению количества ее представителей, и, как следствие этого, увеличению количества штаммов условно-патогенных микроорганизмов. Последние, в свою очередь, являются этиологическими агентами возникновения инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде и распространения агрессивных внутрибольничных инфекций за счет возрастания антибиотикорезистентности.

3.4 Результаты клинико-экономического анализа.

В основной группе пациентов – без профилактического применения АБ – средняя стоимость лечения больного с неосложненным послеоперационным периодом (n=78) составила 69014,17 рублей, в контрольной группе больных – получивших АБП – такого больного (n=73) лечили в среднем за 84748 рублей (p=0,18).

Средняя стоимость лечения осложнений при их развитии в основной группе (n=21) составила 106735,62 рублей, тогда как в контрольной группе пациентов (n=23) этот показатель составил 89588,83 рублей (p=0,10). Учитывая, что лечение послеоперационных осложнений, при их развитии, не регламентировалось протоколом исследования, этим может объясняться разница в средней стоимости лечения осложнений по группам. Чаще всего, в группе пациентов, у которых применялась АБП, лечение ИОХВ проводилось продолженным назначением амоксициллина/клавулановой кислоты. В то же время, для лечения ИОХВ в группе пациентов без АБП применялись наряду с амоксициллином/клавуланатом и другие АБ, имеющие зачастую большую стоимость. Это связано с тем, что выбор мер и средств для ликвидации послеоперационных осложнений оставался на усмотрение лечащего врача.

Методом математического моделирования рассчитывали приблизительную общую стоимость лечения всех пациентов отдельно по группам. В основной группе

эта сумма составила 7624553,28 рублей, а лечение одного пациента в данной группе обошлось в среднем в 77015,69 рублей. В контрольной группе общая стоимость лечения всех пациентов оказалась равной 8247147,09 рублей, а средняя стоимость лечения одного пациента – 85907,78 рублей ($p=0,250$).

Таким образом, средняя стоимость лечения одного больного в группе пациентов, которым проводилась АБП и без нее, оказалась сопоставимой.

ОБСУЖДЕНИЕ.

В настоящее время формирование превентивных петлевых кишечных стом при различных операциях на кишечнике считается основным методом профилактики осложнений со стороны межкишечного анастомоза. При этом важно, что наибольшее значение для реабилитации и улучшения качества жизни стомированных больных играют именно восстановительные операции, как заключительный этап хирургического лечения основного заболевания. Эти операции возвращают человека к нормальной жизнедеятельности за счет улучшения физического состояния, эмоционального и социального благополучия в повседневной жизни.

Техника формирования превентивных кишечных стом постоянно совершенствуется, но частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений со стороны операционной раны после закрытия таких стом остается на прежнем уровне и занимает первое место в структуре послеоперационных осложнений у таких пациентов.

Традиционно считается, что основным способом снижения частоты развития инфекционных осложнений со стороны операционной раны является профилактическое применение антибиотиков. Было проведено множество исследований, посвященных вопросу изучения эффективности АБП в колоректальной хирургии, результатом которых явились рекомендации по применению различных схем профилактического назначения антибиотиков. Однако, наряду с бесспорными положительными качествами антибиотики обладают и некоторыми побочными свойствами. В частности, в хирургии толстой кишки побочные действия антибиотиков проявляются чаще всего в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД), крайним и наиболее тяжелым проявлением которой является псевдомембранозный колит. При отсутствии лечения или развитии фульминантной формы псевдомембранозного колита летальность достигает 40% [10, 12, 16, 20].

В отечественных и зарубежных литературных источниках нами не найдено публикаций, обладающих достоверными данными, свидетельствующими об эффективности профилактического назначения антибиотиков при закрытии

превентивных петлевых кишечных стом. В то же время небольшой объем хирургической травмы при закрытии превентивной кишечной стомы, непродолжительное время операции, сохранность иммунного статуса пациентов возможно позволили бы отказаться от рутинного применения антибиотикопрофилактики у ряда пациентов, что снизит вероятность развития побочных эффектов препаратов и общие затраты на лечение.

Учитывая актуальность рассматриваемого вопроса и отсутствие убедительной доказательной базы, демонстрирующей преимущества АБП, в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено проспективное рандомизированное исследование с целью определить безопасность отказа от рутинного применения АБП при ликвидации превентивных петлевых кишечных стом.

С ноября 2013 по март 2016 года в исследование было рандомизировано 203 пациента, которым планировалось восстановление естественного пассажа кишечного содержимого. Все пациенты были случайным образом разделены на две группы: основную (первую) и контрольную (вторую).

Пациентам первой группы (n=101) АБП не проводилась. Из них, один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании после операции без объяснения причин; еще одна пациентка умерла в связи с развитием перитонита в послеоперационном периоде в результате несостоятельности культи ранее сформированного тонкокишечного резервуара.

Пациентам второй группы (n=102) в профилактических целях за 30 минут до начала операции назначался антибиотик – амоксициллина/клавуланат. Это комбинированный препарат, состоящий из бактерицидного антибиотика широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов – амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз – клавулановой кислоты. Среди пациентов контрольной группы один был исключен из анализа в связи с нарушением протокола исследования; у двоих операция была отменена в связи с декомпенсацией сопутствующих заболеваний. В одном наблюдении в ходе оперативного вмешательства был обнаружен карциноматоз брюшины, что стало причиной

изменения плана лечения и исключения пациентки из исследования. Еще одна пациентка умерла в связи с развитием перитонита в результате формирования острой язвы тонкой кишки. У другого больного после закрытия колостомы развилась несостоятельность кишечного анастомоза – ему была выполнена реколостомия, а пациент исключен из анализа результатов.

Таким образом, в настоящее исследование было включено и подвергнуто анализу 99 больных основной и 96 пациентов контрольной группы. Всем больным, включенным в исследование, оценивали результаты хирургического лечения в период 30 дней от момента операции.

В основной группе мужчин и женщин было 35 (35,4%) и 64 (64,6%), в контрольной – 44 (45,8%) и 52 (54,2%), соответственно ($p=0,136$). Средний возраст пациентов основной группы составил $53,9 \pm 16,0$ лет, контрольной – $55,4 \pm 14,3$ лет ($p=0,391$). Индекс массы тела в основной группе оказался равным $24,6 \pm 4,0$ кг/м², в контрольной – $25,0 \pm 4,2$ кг/м² ($p=0,726$).

Большинство больных как в основной, так и в контрольной группе перенесли предшествующее хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки – в 52 (52,5%) и 52 (54,2%) наблюдениях, соответственно ($p=0,466$). Реже поводом к оперативному лечению в обеих группах был язвенный колит, рак ободочной кишки, дивертикулярная болезнь, семейный аденоматоз толстой кишки, мегаколон, ректовагинальный свищ и другие заболевания. При анализе распределения больных по характеру основного заболевания, статистически значимых различий между двумя группами не отмечено.

Больные, включенные в исследование, ранее переносили различный объем хирургического вмешательства. Больным первой и второй группы чаще всего ранее была выполнена операция в объеме передней или низкой передней резекции прямой кишки – в 44 (44,4%) и 39 (40,6%) случаях, соответственно ($p=0,347$). На втором месте по частоте выполнения в основной и контрольной группе были операции по субтотальной (СРОК) и тотальной (КЭ) резекции ободочной кишки или колпроктэктомии с формированием внутритазового тонкокишечного резервуара (КПЭ + J-резервуар) – эти операции были произведены у 18 (18,2%) и

17 (17,5%) пациентов основной и контрольной групп, соответственно ($p=0,540$). Следующими по частоте выполнения в группах были реконструктивно-восстановительные операции (РВО) с ликвидацией одноствольной колостомы, выполненные у пациентов первой и второй группы в 10 (10,1%) и 16 (16,7%) случаях, соответственно ($p=0,128$). Реже в обеих группах выполнялись резекции левых отделов ободочной кишки ($p=0,577$) и другие операции ($p=0,107$). При анализе распределения больных по объему ранее перенесенного хирургического вмешательства статистически значимых различий между группами не отмечено.

Количество пациентов, включенных в исследование и поступивших для закрытия илео- и колостом, в основной группе было 61 (61,6%) и 38 (38,4%), в контрольной – 65 (67,7%) и 31 (32,3%), соответственно ($p=0,374$).

При сравнении средних значений длительности существования превентивной кишечной стомы в основной и контрольной группе статистически значимых различий не выявлено – пациенты носили кишечную стому в среднем $29,0 \pm 14,9$ и $27,7 \pm 16,9$ недель, соответственно ($p=0,457$).

Таким образом, в результате рандомизации были сформированы две группы пациентов сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ, виду кишечной стомы, характеру основного заболевания, объему ранее перенесенной операции и сроку ношения кишечной стомы.

Кишечный анастомоз при закрытии стом формировался ручным и аппаратным способом в 78 (78,8%) и 21 (21,2%) случаях основной и у 76 (79,2%) и 20 (20,8%) больных контрольной группы, соответственно ($p=0,983$).

В первой и второй группе закрытие илеостом с формированием ручного кишечного анастомоза произведено в 40 (40,4%) и 45 (46,9%) случаях, соответственно. Этим же способом закрывались колостомы у 38 (38,4%) пациентов основной и у 31 (32,3%) больного группы контроля. Закрытие илеостом с использованием сшивающе-режущего аппарата в первой и второй группе произведено в 21 (21,2%) и в 20 (20,8%) случаях, соответственно. Ни в одном из наблюдений при ликвидации колостом кишечный анастомоз не формировался аппаратным швом.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства по закрытию кишечной стомы в основной группе составила $82,3 \pm 30,7$ минут, в контрольной – $80,0 \pm 30,1$ минут ($p=0,603$). Средняя продолжительность госпитализации пациентов в основной группе оказалась равна $11,4 \pm 5,4$ дней, в контрольной – $11,6 \pm 6,6$ дней ($p=0,852$). Продолжительность послеоперационного койко-дня также была сопоставима между двумя группами и составила $7,9 \pm 3,6$ дней в основной и $8,2 \pm 3,3$ дней в контрольной группе ($p=0,555$).

Таким образом, значимых различий между исследуемыми группами по способу формирования кишечного анастомоза, продолжительности оперативного вмешательства, продолжительности общего и послеоперационного койко-дня не выявлено.

Послеоперационные осложнения развились у 23 (23,3%) пациентов основной и у 27 (27,9%) больных контрольной группы ($p=0,530$). Наиболее частым осложнением после операций была ИОХВ, развившаяся в основной и контрольной группах – в 12 (12,2%) и 11 (11,4%) наблюдениях, соответственно ($p=0,350$), что соответствует данным различных авторов, демонстрирующих в своих исследованиях частоту ИОХВ при колоректальных операциях в диапазоне от 12% до 30% [10, 21, 25, 28, 34, 35, 49, 50, 51, 54, 61, 62, 67, 72, 78, 79, 81, 84, 89, 101, 102, 108, 119, 120, 124]. Так, например, при анализе результатов 24673 колоректальных операций, проведенном Pendlinari R. и соавт. (Клиника Мейо, США), общая частота ИОХВ составила 13,5% [102]. В другой клинике США, занимающейся лечением колоректальных больных – Cleveland Clinic – был проведен анализ частоты развития ИОХВ у 555 пациентов, перенесших КРО – общая частота развития этого осложнения составила 14,3% [124]. Такие же результаты получили Kiran R.P и соавт. (США), которые провели ретроспективный анализ результатов лечения 10979 пациентов, перенесших колоректальные операции и получили общую частоту развития ИОХВ равную 14% [75]. Диарея с частотой стула 5 и более раз в сутки в нашем исследовании регистрировалась в два раза реже в группе пациентов без АБП, чем в группе с профилактическим назначением АБ – у 4 (4,0%) и 8 (8,3%) больных, соответственно ($p=0,212$), однако, различия оказались

статистически незначимыми. Даже после однократного применения АБ в случае развития диареи такую диарею правомочно называть антибиотикоассоциированной (ААД), если она развивается в течении 30 дней с момента применения антибактериального препарата [9, 14]. Фебрильная лихорадка, с подъемом температуры тела не выше $38,5^{\circ}\text{C}$, сохраняющаяся не более 2 суток и не потребовавшая дополнительного назначения антибиотиков развилась в первой и во второй группе в 6 (6,1%) и 1 (1,0%) случае, соответственно ($p=0,064$). Парез желудочно-кишечного тракта в основной группе не наблюдался вовсе, в то время как в контрольной он развился у 3 (3,1%) пациентов ($p=0,760$) и потребовал дополнительного лечения. Считаем, что более частое развитие диареи и пареза в группе пациентов с профилактическим применением АБ связано именно с негативным воздействием антибактериальных препаратов на аутохтонную кишечную микрофлору и снижением, в связи с этим, колонизационной резистентности макроорганизма. В этом случае происходит усиленное размножение условно-патогенных микроорганизмов, рост количества которых приводит к увеличению выделения ими патогенных токсинов. При преодолении минимальной пороговой концентрации в просвете кишки токсины способны проникать через барьер слизистой в кровяное русло и оказывать негативное воздействие как на системном, так и на местном уровне. В контрольной группы у 2 (2,1%) пациентов зарегистрировано кровотечение из зоны межкишечного анастомоза, у одной (1%) больной цистит и еще у одного (1%) пациента нижнедолевая пневмония. У одной пациентки (1%) из основной группы развился послеоперационный пневмоторакс.

В 2007 году были опубликованы результаты предыдущего исследования по изучению результатов хирургического лечения пациентов с превентивными илео- и колостомами, проведенного в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России. В нем среди 212 пациентов (86 – с трансверзостомами, 126 – с илеостомами) кровотечение из зоны анастомоза развилось у одного пациента (1,2%) после закрытия трансверзостомы [4, 5].

Так как результаты хирургического лечения пациентов с превентивными илео- и колостомами потенциально могут различаться между собой, мы решили выяснить есть ли связь между структурой послеоперационных осложнений и типом закрываемой кишечной стомы. Диарея в послеоперационном при закрытии илео- и колостом в группе пациентов без профилактического применения АБ развилась в 3 (4,9%) и 1 (2,6%) наблюдении ($p=0,502$), а в группе больных с АБП в 7 (10,8%) и 1 (3,2%) случае, соответственно ($p=0,201$). Фебрильная лихорадка после закрытия илео- и колостом зарегистрирована в основной группе у 5 (8,2%) и у 1 (2,6%) пациента ($p=0,251$), в контрольной группе лишь в 1 (1,5%) случае при закрытии илеостомы ($p=0,677$). Парез желудочно-кишечного тракта, потребовавший лечения, отмечен только у 3 (7,6%) больных в группе с АБП, которым выполнено закрытие превентивных илеостом ($p=0,267$). Кровотечение из зоны сформированного кишечного анастомоза также развилось только у 2 (3,1%) пациентов контрольной группы, которым закрывали илеостомы ($p=0,456$). Таким образом, анализ и сравнение структуры послеоперационных осложнений среди пациентов с превентивными илео- и колостомами не показал статистически значимых различий.

Для объективизации оценки степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивных кишечных стом в ФГБУ "ГНЦК им А.Н. Рыжих" Минздрава России была разработана оригинальная шкала (шкала ГНЦК). В ней различают 5 степеней воспаления.

У большинства пациентов рана зажила без или с минимальными воспалительными изменениями в виде незначительного отека и/или гиперемии вокруг раны, что не изменило тактику лечения и не привело к возрастанию послеоперационного койко-дня в 87 (87,8%) случаях в основной и у 85 (88,6%) больных контрольной группы – I степень воспаления ($p=0,532$). II степень воспаления, характеризующаяся чистыми серозно-геморрагическими выделениями из раны, наблюдалась в основной и контрольной группах в 6 (6,1%) и 8 (8,3%) случаях, соответственно ($p=0,368$). III степень воспаления раны отмечена только у 1 (1%) больного контрольной группы – в этом случае с нагноением удается

справиться без применения АБ ($p=0,492$). У 6 (6,1%) пациентов основной и у 2 (2,1%) больных группы контроля развилась IV степень воспаления, тогда когда в результате нагноения раны разрушаются поверхностные ее слои (кожа, подкожная жировая клетчатка) ($p=0,150$). Нагноение операционной раны с полным ее разрушением характерным для V степени воспаления по шкале ГНЦК, не развилось ни у одного пациента, как в основной, так и в контрольной группе. При развитии последних двух степеней воспаления операционной раны дополнительно назначается антибиотикотерапия. Проведенный анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в степени выраженности воспалительных изменений операционной раны между исследуемыми группами.

Также проведено сравнение степени выраженности воспалительных изменений операционной раны между пациентами, перенесшими ликвидацию илео- и колостом. У большинства пациентов основной и контрольной группы при закрытии илео- и колостом операционная рана заживала без осложнений либо с минимальными воспалительными изменениями, не влияющими на общую клиническую картину и тактику ведения пациентов. В первой группе таких больных с илео- и колостомами было 54 (88,5%) и 33 (86,8%) ($p=0,519$), во второй группе – 58 (89,2%) и 27 (87,1%) пациентов, соответственно ($p=0,501$). Вторая степень воспаления развивается, когда отмечаются чистые серозно-геморрагические выделения в любом объеме. В основной группе среди пациентов с илео- и колостомами таких было 3 (4,9%) и 3 (7,9%) ($p=0,421$), в контрольной – 6 (9,3%) и 2 (6,5%), соответственно ($p=0,490$). Нагноение операционной раны без необходимости системной антибиотикотерапии зарегистрировано только у одного (3,2%) пациента контрольной группы после закрытия колостомы, тогда как у остальных пациентов такого рода воспаления отмечено не было ($p=0,323$). Нагноение раны с расхождением кожных краев, подкожной жировой клетчатки и необходимостью подключения системной антибиотикотерапии отмечено у пациентов с илео- и колостомами в основной группе – в 4 (6,6%) и 2 (5,3%) случаях ($p=0,579$), в контрольной – у 1 (1,5%) и 1 (3,2%) пациента, соответственно ($p=0,544$). Тяжелая раневая инфекция с полным разрушением операционной раны

не была отмечена ни у одного пациента, включенного в исследование. Ни в одной из групп не отмечено статистически значимых отличий в частоте развития воспаления операционной раны между пациентами, перенесшими закрытие илео- и колостом.

Так как известно, что любое (даже однократное) применение АБ негативно воздействует на кишечную микрофлору, мы решили провести беспрецедентный анализ и сравнение динамики качественного и количественного состава просветной кишечной микрофлоры у пациентов двух исследуемых групп до- и после операции закрытия стомы. Однако, в ходе исследования мы столкнулись с проблемой сбора биоматериала в послеоперационном периоде. Если перед операцией сбор "свежей" порции кишечного содержимого из функционирующего колена петлевой превентивной стомы не составлял трудности для большинства пациентов, то в послеоперационном периоде адекватный сбор кишечного содержимого из естественного заднепроходного отверстия затруднялся по разным причинам. Широко применяемое для этих целей судно является приспособлением общего пользования и не всегда доступно конкретному пациенту в виду ограниченного количества. Кроме того, некоторые пациенты отказывались собирать биоматериал в связи с неудобством и отрицательными эстетическими соображениями по этому поводу. Отдельно следует отметить важность "чистоты" сбора, то есть минимизации воздействия на анализ чужеродных бактерий, попадающих в образец для анализа. В противном случае это приводит к появлению ложноположительных результатов.

Нами было принято решение разработать специальное устройство, нивелирующее большинство вышеперечисленных недостатков (Рис. 2). Оно представляет собой набор одноразовых приспособлений, помещающихся в полиэтиленовый влагонепроницаемый пакет: полиэтиленовый вкладыш для унитаза размерами 44x25 см с четырьмя самоклеящимися элементами в сложенном виде, стерильный одноразовый контейнер с ложкой-дозатором, одноразовые перчатки, инструкция по применению. Набор предназначен для упрощения процесса сбора кала, увеличения точности результата за счет сбора биоматериала

на чистую поверхность вкладыша, что минимизирует воздействие сторонних микроорганизмов на результат анализа. Техническим результатом является упрощение процесса сбора кала, удобство и комфортность использования для пациента, а также высокая точность результата анализа за счет одноразового использования. В последствии на изобретение был получен патент РФ №152629 на полезную модель: "Вкладыш для унитаза для сбора кала с диагностической целью".

При анализе и сравнении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в дооперационном периоде значимых отличий между исследуемыми группами не выявлено. В обеих группах, однако, отмечено снижение количество представителей аутохтонных микроорганизмов, что может свидетельствовать о потенциально сниженной колонизационной резистентности макроорганизма у пациентов с кишечными стомами. Так, количество пациентов с уровнем лактобактерий $\times 10^7$ КОЕ/г в группе с АБП снизилось 27,3% до 7,3% ($p=0,05$), а в группе без АБП этот показатель не изменился и составил 17,4% больных ($p=0,53$). В то же время, в группе больных без АБП отмечено снижение количества штаммов *K. pneumoniae* в титре $>10^5$ КОЕ/г, которая выявлена у 41,3% пациентов до операции, а в послеоперационном периоде – лишь у 13,0% больных ($p=0,05$). В контрольной группе пациентов статистически значимых различий в количестве этого микроорганизма до- и после операции не выявлено. Из выше сказанного можно вывести заключение о том, что даже однократное введение АБ может оказать отрицательное воздействие на аутохтонную часть кишечной микрофлоры и способствовать снижению колонизационной резистентности макроорганизма, что, в свою очередь, увеличивает вероятность размножения условно-патогенных агентов.

Нами было проведено исследование, направленное на сравнение клинико-экономической эффективности лечения анализируемых групп больных. В основной группе пациентов приблизительная общая стоимость лечения составила 7624553,28 рублей, а лечение одного пациента в данной группе обошлось в среднем в 77015,69 рублей. В контрольной группе общая стоимость лечения всех пациентов оказалась равной 8247147,09 рублей, а средняя стоимость лечения одного пациента

– 85907,78 рублей ($p=0,25$). Таким образом, средняя стоимость лечения одного больного не различалась между исследуемыми группами.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования достоверно не доказана эффективность рутинного применения АБП в предотвращении развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после закрытия превентивных кишечных стом. Частота развития ИОХВ в группах с АБП и без нее статистически значимо не различалась. Кроме того, в группе с АБП отмечена тенденция к повышению частоты развития такого осложнения как антибиотико-ассоциированная диарея. Таким образом, отсутствие доказанной эффективности АБП, не позволяет нам рекомендовать ее рутинное применение у больных, которым планируется ликвидация превентивных кишечных стом. Однако, следует особо подчеркнуть, что данное положение распространяется на категорию больных, подвергшихся анализу. Напомним, что согласно критериям невключения в исследование не вошли пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе на введение АБ из группы β -лактамов, пациенты с иммуносупрессией, сахарным диабетом, ИМТ ≥ 35 кг/м². Поэтому решение вопроса о профилактическом назначении антибиотиков должно приниматься индивидуально, взвешивая все возможные риски.

Кроме того, рациональное проведение АБП позволит не компрометировать экономическую эффективность, поскольку затраты на профилактическое применение антибиотиков и лечение осложнений, вызванных применением антибиотиков, например, псевдомембранозного колита, могут быть значительными.

ВЫВОДЫ.

1. Разработанная шкала оценки степени выраженности воспаления операционной раны позволяет объективизировать характер выявленных изменений.

2. Антибиотикопрофилактика у больных, подвергающихся операции ликвидации превентивной кишечной стомы, не приводит к статистически значимому отличию в частоте послеоперационных осложнений по отношению к группе пациентов без антибиотикопрофилактики – 23,3% и 27,9%, соответственно ($p=0,53$) и не снижает частоту воспалительных осложнений в области операционной раны, которые развились в 11,4% и 12,2% наблюдений, соответственно ($p=0,35$).

3. АБП подавляет колонизационную резистентность макроорганизма за счет отрицательного воздействия на ауhtonную микрофлору, что приводит к увеличению количества штаммов условно-патогенных микроорганизмов.

4. Средняя стоимость хирургического лечения одного больного с превентивной кишечной стомой без АБП на 8892,09 рублей меньше, чем у больных при профилактическом применении антибиотика.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью объективизации оценки степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы целесообразно использовать оригинальную шкалу оценки ГНЦ Колопроктологии.

2. Использование специального вкладыша для унитаза для сбора кала позволяет уменьшить частоту выявления ложноотрицательных и ложноположительных результатов микробиологических исследований кишечного содержимого.

3. АБП у пациентов, подвергающихся операции закрытия превентивной кишечной стомы, не должна применяться рутинно, поскольку исключение ее из схемы лечения у больных без повышенных рисков не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и не дискредитируют клинико-экономическую эффективность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. Перевод с англ. языка под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина. – 2014. – 287 С.

2. Беденков А.В., Базаров А.С., Власова Н.В. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. // Клинический микробиологический журнал и антибиотикотерапия. – 2003. – Т.5. - Приложение 1. – С. 12.
3. Беденков А.В., Ефименко Н.А., Французов В.Н., Муконин А.А. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. // Клинический микробиологический журнал и антибиотикотерапия. – 2004. – Т. 6. - № 2. - С. 186 - 192.
4. Воробьев Г.И., Еропкин П.В., Рыбаков Е.Г., Пересада И.В., Чернышов С.В. Методы и результаты восстановительных операций у пациентов с превентивными кишечными стомами. // Колопроктология. – 2007. – №3 (21). – С. 22-27.
5. Воробьев Г.И., Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №2. – С. 69-74.
6. Воробьев Г.И. Основы хирургии кишечных стом. / Воробьев Г.И., Царьков П.В. – М.: Стольный град, 2002. – 160 С.
7. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное, с приложениями. / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко – М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 778 С.
8. Голуб А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная профилактика инфекций области хирургического вмешательства в колоректальной хирургии. // Клинический микробиологический журнал и антибиотикотерапия. - 2007. - Т.9. - №3. - С. 244-252.
9. Дмитриева, Н.В. Послеоперационные инфекционные осложнения: практическое руководство / Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова – М.: Практическая медицина, 2013. – 422 С.
10. Забихова А.Г., Абелевич А.И. Медикаментозная профилактика гнойных осложнений при контаминированных колопроктологических операциях. // Материалы III Международного науч-практического конференции "Высокие технологии в медицине". - 2010. – Т.1. - № 2. - с. 61.

11. Коротков А.М. Профилактика и лечение послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком. Дис. на соиск. уч.ст. к.м.н., Москва. - 2004. - С. 134.
12. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. // Сибирский медицинский журнал, 2009, № 2, С. 122-124.
13. Пикунов Д.Ю., Головенко О.В., Рыбаков Е.Г. Псевдомембранозный колит (обзор литературы). Колопроктология. – 2010. – № 2. (32). – с. 55-60.
14. Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К., Сушков О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – №5. – С. 54-61.
15. Плешков В.Г., Голуб А.В., Беденков А.В. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков в хирургических стационарах Смоленской области. // Инфекции в хирургии. - 2004. - Т.2. - №4. - С. 18-24.
16. Секачева М.И. Антибиотико-ассоциированная диарея // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2007, №2, с. 39-42.
17. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. НИИАХ СГМА. - 2007. - С. 586.
18. Тотиков В.З., Тотиков З.В., Миндзаева Е.Г. Пути профилактики некоторых интра- и ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных на толстой кишке. Колопроктология. – 2015. – № 2. – с. 31-36.
19. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Пилиев Д.В., Сушков О.И., Калашникова И.А., Сухина М.А. Оценка степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы. Клинический и экспериментальный журнал. им. акад. Б.В. Петровского. – 2016. – № 2. – С. 89-95.
20. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. // Русский Медицинский Журнал. – 2007, Том 15, №6, с. 1-6.

21. Abis G.S., Stockmann H.B., van Egmond M. Selective decontamination of the digestive tract in gastrointestinal surgery: useful in infection prevention? A systematic review. *J Gastrointest Surg.* – 2013 Dec; 17(12): 2172-2178.
22. AhChong K., Yip A.W., Lee F.C. Comparison of prophylactic ampicillin/sulbactam with gentamicin and metronidazole in elective colorectal surgery: a randomized clinical study. *J Hosp Infect.* – 1994 Jun; 27(2): 149-154.
23. Ahn B.K., Lee K.H. Single-dose antibiotic prophylaxis is effective enough in colorectal surgery. *ANZ J Surg.* – 2013 Sep; 83(9): 641-645.
24. Aimaq R., Akopian G., Kaufman HS. Surgical site infection rates in laparoscopic versus open colorectal surgery. *Am Surg.* – 2011 Oct; 77(10): 1290-1294.
25. Akiyoshi T., Fujimoto Y., Konishi T. Complications of loop ileostomy closure in patients with rectal tumor. *World J Surg.* – 2010 Aug; 34(8): 1937-1942.
26. Alfonsi P., Slim K., Chauvin M. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg.* – 2014 Feb; 151(1): 65-79.
27. Anderson D.J. Surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am.* – 2011 Mar; 25(1): 135-153.
28. Aosasa S., Hase K., Ueno H. Risk factors and prevention of surgical site infection for colorectal surgery. *Nihon Rinsho.* – 2014 Jan; 72(1): 150-153.
29. Aoun E., El Hachem S., Abdul-Baki H. The use and abuse of antibiotics in elective colorectal surgery: the saga continues.... *Int J Surg.* – 2005; 3(1): 69-74.
30. Arnaud J.P., Bellissant E., Boissel P. Single-dose amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study. The PRODIGE Group. *J Hosp Infect.* – 1992 Nov; 22 Suppl A: 23-32.
31. Bailey I.S., Karran S.E., Toyn K. Community surveillance of complications after hernia surgery. *BMJ.* – 1992 Feb 22; 304(6825): 469-471.
32. Bates J., Mkandawire N., Harrison W.J. The incidence and consequences of early wound infection after internal fixation for trauma in HIV-positive patients. *J Bone Joint Surg Br.* – 2012 Sep; 94(9): 1265-1270.

33. Bellows C.F., Mills K.T., Kelly T.N. 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. *Tech Coloproctol.* – 2011 Dec; 15(4): 385-395.
34. Biffi R., Fattori L., Bertani E. Surgical site infections following colorectal cancer surgery: a randomized prospective trial comparing common and advanced antimicrobial dressing containing ionic silver. *World J Surg Oncol.* – 2012 May 23; 10: 94.
35. Blumetti J., Luu M., Sarosi G. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery.* – 2007 Nov; 142(5): 704-711.
36. Bot J., Piessen G., Robb WB. Advanced tumor stage is an independent risk factor of postoperative infectious complications after colorectal surgery: arguments from a case-matched series. *Dis Colon Rectum.* – 2013 May; 56(5): 568-576.
37. Bratzler D.W., Houck P.M., Richards C. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery. *Arch Surg* – 2005; 140: 174-182.
38. Bratzler D.W., Houck P.M.; Surgical Infection Prevention Guideline Writers. Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* – 2005 Apr; 189(4): 395-404.
39. Bruce J., Russell E.M., Mollison J. The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: a systematic review. *J Hosp Infect.* – 2001 Oct; 49(2): 99-108.
40. Burke J.F. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. // *Surgery.* – 1961 Jul; 50: 161-168.
41. Businger A., Grunder G., Guenin M.O. Mechanical bowel preparation and antimicrobial prophylaxis in elective colorectal surgery in Switzerland - a survey. *Langenbecks Arch Surg.* – 2011 Jan; 396(1): 107-113.

42. Cannon J.A., Altom L.K., Deierhoi R.J. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. *Dis Colon Rectum*. – 2012 Nov; 55(11): 1160-1166.
43. Carignan A., Allard C., Pépin J. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis*. – 2008 Jun 15; 46(12): 1838-1843.
44. Chiew Y.F., Theis J.C. Comparison of infection rate using different methods of assessment for surveillance of total hip replacement surgical site infections. *ANZ J Surg*. – 2007 Jul; 77(7): 535-539.
45. Cima R., Dankbar E., Lovely J. Colorectal surgery surgical site infection reduction program: a national surgical quality improvement program--driven multidisciplinary single-institution experience. *J Am Coll Surg*. – 2013 Jan; 216(1): 23-33.
46. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. – 1992 Jan 30; 326(5): 281-286.
47. Crolla R.M., van der Laan L., Veen E.J. Reduction of surgical site infections after implementation of a bundle of care. *PLoS One*. – 2012; 7 (9).
48. Davey P.G., Parker S.E., Crombie I.K. The cost effectiveness of amoxicillin/clavulanic acid as antibacterial prophylaxis in abdominal and gynaecological surgery. *Pharmacoeconomics*. – 1995 Apr; 7(4): 347-356.
49. Deierhoi R.J., Dawes L.G., Vick C. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter. *J Am Coll Surg*. – 2013 Nov; 217(5): 763-769.
50. DiPiro JT. Short-term prophylaxis in clean-contaminated surgery. *J Chemother*. – 1999 Dec; 11(6): 551-555.
51. Eagye K.J., Nicolau D.P. Selection of prophylactic antimicrobial agent may affect incidence of infection in small bowel and colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. – 2011 Dec; 12(6): 451-457.
52. El-Mahallawy H.A., Hassan S.S., Khalifa H.I. Comparing a combination of penicillin G and gentamicin to a combination of clindamycin and amikacin as

- prophylactic antibiotic regimens in prevention of clean contaminated wound infections in cancer surgery. *J Egypt Natl Canc Inst.* – 2013 Mar; 25(1): 31-35.
53. Friedman N.D., Styles K., Gray A.M. Compliance with surgical antibiotic prophylaxis at an Australian teaching hospital. *Am J Infect Control.* – 2013 Jan; 41(1): 71-74.
 54. Fry D.E. Preventive systemic antibiotics in colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt).* – 2008 Dec; 9(6): 547-552.
 55. Fujita S., Saito N., Yamada T. 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. *Arch Surg.* – 2007 Jul; 142(7): 657-661.
 56. Fukuda H., Morikane K., Kuroki M. Impact of surgical site infections after open and laparoscopic colon and rectal surgeries on postoperative resource consumption. *Infection.* – 2012 Dec; 40(6): 649-659.
 57. Galandiuk S., Fry D.E., Polk H.C. Jr. Is there a role for bowel preparation and oral or parenteral antibiotics in infection control in contemporary colon surgery? *Adv Surg.* – 2011; 45: 131-140.
 58. Gastinger I., Marusch F., Steinert R. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* – 2005 Sep; 92(9): 1137-1142.
 59. Ghorra S.G., Rzczycki T.P., Natarajan R. Colostomy closure: impact of preoperative risk factors on morbidity. *Am Surg.* – 1999 Mar; 65(3): 266-269.
 60. Gibbons C., Bruce J., Carpenter J. Identification of risk factors by systematic review and development of risk-adjusted models for surgical site infection. *Health Technol Assess.* – 2011 Sep; 15(30): 1-156.
 61. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V. Infection after elective colorectal surgery: bacteriological analysis of failures in a randomized trial of cefotetan vs ertapenem prophylaxis. *Surg Infect (Larchmt).* – 2009 Apr; 10(2): 111-118.
 62. Hagihara M., Suwa M., Ito Y. Preventing surgical-site infections after colorectal surgery. *J Infect Chemother.* – 2012 Feb; 18(1): 83-89.

63. Hayashi M.S., Wilson S.E. Is there a current role for preoperative non-absorbable oral antimicrobial agents for prophylaxis of infection after colorectal surgery? *Surg Infect (Larchmt)*. – 2009 Jun; 10(3): 285-288.
64. Hedrick T.L., Harrigan A.M., Sawyer R.G. Defining Surgical Site Infection in Colorectal Surgery: An Objective Analysis Using Serial Photographic Documentation. *Dis Colon Rectum*. – 2015 Nov; 58(11): 1070-1077.
65. Hedrick T.L., Sawyer R.G., Friel C.M. A method for estimating the risk of surgical site infection in patients with abdominal colorectal procedures. *Dis Colon Rectum*. – 2013 May; 56(5): 627-637.
66. Hedrick T.L., Sawyer R.G., Hennessy S.A. Can we define surgical site infection accurately in colorectal surgery? *Surg Infect (Larchmt)*. – 2014 Aug; 15(4): 372-376.
67. Ho V.P., Barie P.S., Stein S.L. Antibiotic regimen and the timing of prophylaxis are important for reducing surgical site infection after elective abdominal colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. – 2011 Aug; 12(4): 255-260.
68. Hrivnák R., Hanke I., Hansliánová M. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Rozhl Chir*. – 2009 Jun; 88(6): 330-333.
69. Ishibashi K., Ishida H., Kuwabara K. Short-term intravenous antimicrobial prophylaxis for elective rectal cancer surgery: results of a prospective randomized non-inferiority trial. *Surg Today*. – 2014 Apr; 44(4): 716-722.
70. Ishikawa K., Kusumi T., Hosokawa M. Incisional surgical site infection after elective open surgery for colorectal cancer. *Int J Surg Oncol*. – 2014: 1-5.
71. Isla A., Trocóniz I.F., de Tejada I.L. Population pharmacokinetics of prophylactic cefoxitin in patients undergoing colorectal surgery. *Eur J Clin Pharmacol*. – 2012 May; 68(5): 735-745.
72. Jeong W.K., Park J.W., Lim S.B. Cefotetan versus conventional triple antibiotic prophylaxis in elective colorectal cancer surgery. *J Korean Med Sci*. – 2010 Mar; 25(3): 429-434.

73. Junker T., Mujagic E., Hoffmann H. Prevention and control of surgical site infections: review of the Basel Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* – 2012 Sep 4; 142: w13616.
74. Kashimura N., Kusachi S., Konishi T. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surg Today.* – 2012 Jul; 42(7): 639-645.
75. Kiran R.P., El-Gazzaz G.H., Vogel J.D. Laparoscopic approach significantly reduces surgical site infections after colorectal surgery: data from national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg.* – 2010 Aug; 211(2): 232-238.
76. Kobayashi M., Takesue Y., Kitagawa Y. Antimicrobial prophylaxis and colon preparation for colorectal surgery: Results of a questionnaire survey of 721 certified institutions in Japan. *Surg Today.* – 2011 Oct; 41(10): 1363-1369.
77. Kobayashi M., Mohri Y., Tonouchi H. 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. *Surg Today.* – 2007; 37(5): 383-388.
78. Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg.* – 2006 Nov; 244(5): 758-763.
79. Korb M.L., Hawn M.T., Singletary B.A. Adoption of preoperative oral antibiotics decreases surgical site infection for elective colorectal surgery. *Am Surg.* – 2014 Sep; 80(9): e270-273.
80. Krapohl G.L., Phillips L.R., Campbell D.A. Jr. Bowel preparation for colectomy and risk of *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum.* – 2011 Jul; 54(7): 810-817.
81. Kwaan M. Surgical site infection in colorectal surgery: a new look at an old risk adjustment tool. *Dis Colon Rectum.* – 2010 May; 53(5): 709-710.
82. Kwok S.P., Lau W.Y., Leung K.L. Amoxicillin and clavulanic acid versus cefotaxime and metronidazole as antibiotic prophylaxis in elective colorectal resectional surgery. *Chemotherapy.* – 1993 Mar-Apr; 39(2): 135-139.

83. Lawson E.H., Hall B.L., Ko C.Y. Risk factors for superficial vs deep/organ-space surgical site infections: implications for quality improvement initiatives. *JAMA Surg.* – 2013 Sep; 148(9): 849-858.
84. Lee F.M., Trevino S., Kent-Street E. Antimicrobial prophylaxis may not be the answer: Surgical site infections among patients receiving care per recommended guidelines. *Am J Infect Control.* – 2013 Sep; 41(9): 799-802.
85. Leng X.S., Zhao Y.J., Qiu H.Z. Ertapenem prophylaxis of surgical site infections in elective colorectal surgery in China: a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled study. *J Antimicrob Chemother.* – 2014 Dec; 69(12): 3379-3386
86. Lewis R.T. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. // *Can J Surg.* – 2002 Jun; 45(3): 173-180.
87. Lin G.L., Qiu H.Z., Xiao Y. Safety and efficacy of prophylactic single antibiotics administration in selective open colorectal surgery. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2012 Oct; 15(10): 1040-1043.
88. Lissovoy G., Fraeman K., Hutchins V. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. // *Am J Infect Control.* – 2009 Jun; 37(5): 387-397.
89. Lutfiyya W., Parsons D., Breen J. A colorectal "care bundle" to reduce surgical site infections in colorectal surgeries: a single-center experience. *Perm J.* – 2012 Summer; 16(3): 10-16.
90. Mahajan S.N., Ariza-Heredia E.J., Rolston K.V. Perioperative antimicrobial prophylaxis for intra-abdominal surgery in patients with cancer: a retrospective study comparing ertapenem and nonertapenem antibiotics. *Ann Surg Oncol.* – 2014 Feb; 21(2): 513-519.
91. Mahmoud N.N., Turpin R.S., Yang G. Impact of surgical site infections on length of stay and costs in selected colorectal procedures. *Surg Infect (Larchmt).* – 2009 Dec; 10(6): 539-544.

92. McDonald M., Grabsch E., Marshall C. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg.* – 1998 Jun; 68(6): 388-396.
93. Mirbagheri N., Dark J., Skinner S. Factors predicting stomal wound closure infection rates. *Tech Coloproctol.* – 2013 Apr; 17(2): 215-220.
94. Moine P., Fish D.N. Pharmacodynamic modelling of intravenous antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. // *Int J Antimicrob Agents.* – 2013 Feb; 41(2): 167-173.
95. Morita S., Nishisho I., Nomura T. The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today.* – 2005; 35(9): 732-738.
96. Mosimann F., Cornu P., N'Ziya Z. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect.* – 1997 Sep; 37(1): 55-64.
97. Nasso G., Anselmi A., De Filippo C.M. Evaluation of less invasive method for saphenous vein harvest in patients with type II diabetes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2007 Jul; 8 (7): 511-516.
98. Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009 Jan 21.
99. Nelson R.L., Gladman E., Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014 May 9; 5.
100. Oh A.L., Goh L.M., Nik Azim N.A. Antibiotic usage in surgical prophylaxis: a prospective surveillance of surgical wards at a tertiary hospital in Malaysia. *J Infect Dev Ctries.* – 2014 Feb 13; 8(2): 193-201.
101. Oshima T., Takesue Y., Ikeuchi H. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. *Dis Colon Rectum.* – 2013 Oct; 56(10): 1149-1155.

102. Pendlimari R., Cima R.R., Wolff B.G. Diagnoses influence surgical site infections (SSI) in colorectal surgery: a must consideration for SSI reporting programs? *J Am Coll Surg.* – 2012 Apr; 214(4): 574-580.
103. Petrica A., Brinzeu C., Brinzeu A. Accuracy of surgical wound infection definitions - the first step towards surveillance of surgical site infections. *TMJ.* – 2009; 59 (3-4): 362-365.
104. Poon J.T., Law W.L., Wong I.W. Impact of laparoscopic colorectal resection on surgical site infection. *Ann Surg.* – 2009 Jan; 249(1): 77-81.
105. Reid K., Pockney P., Draganic B. Barrier wound protection decreases surgical site infection in open elective colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum.* – 2010 Oct; 53(10): 1374-1380.
106. Robertson J.P., Puckett J., Vather R. Early closure of temporary loop ileostomies: a systematic review. *Ostomy Wound Manage.* – 2015 May; 61(5): 50-57.
107. Roig J.V., García-Fadrique A., García-Armengol J. Mechanical bowel preparation and antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: use by and opinions of Spanish surgeons. *Colorectal Dis.* – 2009 Jan; 11(1): 44-48.
108. Roos D., Dijkstra L.M., Sondermeijer B.M. Perioperative selective decontamination of the digestive tract (SDD) in elective colorectal surgery. *J Gastrointest Surg.* – 2009 Oct; 13(10): 1839-1844.
109. Rovera F., Dionigi G., Boni L. Infectious complications in colorectal surgery. // *Surg Oncol.* – 2007 Dec; 16 Suppl 1: S121-124.
110. Rovera F., Diurni M., Dionigi G. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2005 Oct; 3(5): 787-795.
111. Shimizu J., Ikeda K., Fukunaga M. Multicenter prospective randomized phase II study of antimicrobial prophylaxis in low-risk patients undergoing colon surgery. *Surg Today.* – 2010 Oct; 40(10): 954-957.
112. Smith R.L., Bohl J.K., McElearney S.T. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg.* – 2004 May; 239(5): 599-605.

113. Song F., Glenny A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg.* – 1998 Sep; 85(9): 1232-1241.
114. Sun W., Hu B., Gao X. Perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: an investigation of 2 465 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2014 Nov; 52(11): 831-833.
115. Suzuki T., Sadahiro S., Maeda Y. Optimal duration of prophylactic antibiotic administration for elective colon cancer surgery: A randomized, clinical trial. *Surgery.* – 2011 Feb; 149(2): 171-178.
116. Tan W.S., Tang C.L., Shi L. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* – 2009 May; 96(5): 462-472.
117. Todorov A.T., Manchev I.D., Atanassov C.B. Comparative analysis of two regimens of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *Folia Med (Plovdiv).* – 2002; 44(1-2): 32-35.
118. Tonelli F., Mazzei T., Novelli A. Amoxicillin/clavulanic acid versus cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial. *J Chemother.* – 2002 Aug; 14(4): 366-372.
119. Toneva G.D., Deierhoi R.J., Morris M. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg.* – 2013 Apr; 216(4): 756-762.
120. Tsutsumi S., Yamaguchi S., Tsuboi K. The efficacy of prophylactic administration of SBT/ABPC for preventing surgical site infection in elderly patients undergoing colorectal surgery. *Hepatogastroenterology.* – 2009 May-Jun; 56(91-92): 656-658.
121. Weber W.P., Marti W.R., Zwahlen M. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* – 2008 Jun; 247(6): 918-926.
122. Wick E.C., Shore A.D., Hirose K. Readmission rates and cost following colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* – 2011 Dec; 54(12): 1475-1479.
123. Wick E.C., Hirose K., Shore A.D. Surgical site infections and cost in obese patients undergoing colorectal surgery. *Arch Surg.* – 2011 Sep; 146(9): 1068-1072.

124. Wick E.C., Vogel J.D., Church J.M. Surgical site infections in a "high outlier" institution: are colorectal surgeons to blame? *Dis Colon Rectum*. – 2009 Mar; 52(3): 374-379.
125. Wick E.C., Hobson D.B., Bennett J.L. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg*. – 2012 Aug; 215(2): 193-200.
126. Wilson A.P., Gibbons C., Reeves B.C. Surgical wound infection as a performance indicator: agreement of common definitions of wound infection in 4773 patients. *BMJ*. – 2004 Sep 25; 329 (7468): 720.
127. Wilson A.P., Shrimpton S., Jaderberg M. A meta-analysis of the use of amoxicillin-clavulanic acid in surgical prophylaxis. *J Hosp Infect*. – 1992 Nov; 22 Suppl A: 9-21.
128. Wilson A.P., Treasure T., Sturridge M.F. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis. *Lancet*. – 1986 Feb 8; 1 (8476): 311-313.
129. Wilson S.E., Turpin R.S., Kumar R.N. Comparative costs of ertapenem and cefotetan as prophylaxis for elective colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. – 2008 Jun; 9(3): 349-356.
130. Wren S.M., Ahmed N., Jamal A. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg*. – 2005 Aug; 140(8): 752-756.
131. Young P.Y., Khadaroo R.G. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*. – 2014 Dec; 94(6): 1245-1264.