ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ)

Шелыгин Ю.А.^{1,2}, Нагудов М.А.¹, Пономаренко А.А.¹, Рыбаков Е.Г.¹.

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – чл.-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва
(ректор – академик РАН Л.А.Мошетова)

*[Ключевые слова: пероральная антибиотикопрофилактика,
инфекционные осложнения, колоректальная хирургия]*

ORAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN COLORECTAL SURGERY (systematic review and network meta-analysis)

Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: oral antibiotic prophylaxis, surgical site infections, colorectal surgery]

*Адрес для переписки: Нагудов М.А., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-04-09, e-mail: info@gncck.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИООХВ) после операций на толстой кишке возникают у 11-26% больных, увеличивая продолжительность нахождения в стационаре и расходы на лечение пациента более чем в 3 раза [1].

ИООХВ подразделяются на 3 типа в зависимости от локализации инфекционного процесса: поверхностные – только кожа и подкожная клетчатка в области разреза, глубокие – глубже лежащие мягкие ткани (мышцы и фасциальные оболочки), органо-пространственные – любой орган или анатомическая область, в которых проводились манипуляции во время операции [2].

В колоректальной хирургии применяются три основных метода профилактики ИООХВ: механическая подготовка кишечника (МПК), внутривенная антибиотикопрофилактика (ВВАП) и пероральная антибиотикопрофилактика (ПАП) [1,3].

Учитывая отсутствие доказанной эффективности механической подготовки кишечника как метода профилактики ИООХВ [4], особый интерес представляет применение пероральных антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений.

Первые публикации, посвященные данной методике, появились еще в 1978 г. [5-8]. Изучение влияния пероральной антибиотикопрофилактики на развитие инфекционных осложнений условно можно разделить на два периода. Исследования, проведенные до 1990 г., были направлены на сравнение эффективности пероральных и внутривенных антибиотиков [9-16]. В то время как после 1990 г. во всех исследованиях изучалось влияние собственно пероральной антибиотикопрофилактики, а ВВАП проводилась и в контрольной, и в основной группах [17-26]. Несмотря на большое количество исследований и долгую историю, данные о влиянии ПАП на частоту инфекционных осложнений противоречивы: от отсутствия статистически значимого эффекта до выраженного снижения частоты инфекционных осложнений.

Предметом систематического обзора и метаанализа является анализ всех доступных рандомизированных клинических исследований, посвященных пероральной антибиотикопрофилактике в колоректальной хирургии и оценка влияния на развитие инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses check list (PRISMA) [27]. Поиск проводился в электронной базе медицинской литературы Medline, без ограничений по дате издания публикаций и окончился 11.02.2018 г. Поисковый запрос включал в себя следующие термины: «oral», «antibiotics», «antimicrobial», «surgery», «operation», «resection», «colon», «rectal», «colorectal», «rectum». В обзор включены полнотекстовые рандомизированные клинические исследования, посвященные пероральной антибиотикопрофилактике в коло-ректальной хирургии. Дополнительно проведен поиск литературы по библиографическим данным отобранных исследований на предмет не найденных источников при первоначальном поиске. Статистическую обработку данных при непосредственном сравнении методик проводили в программе Review Manager 5.3. Сетевой метаанализ проводили в программе WinBUGS version 1.6.1. Выбор модели сравнения – случайный или фиксированный, производился при помощи оценки значения DIC (deviance information criterion) при расчете в программе WinBUGS version 1.6.1 [28]. При проведении сетевого анализа использовалась модель случайных эффектов. Достоверными считались результаты, когда доверительный интервал не пересекал значение 1,0 на графике.

Результаты поиска

После составления поискового запроса в поисковой системе PubMed в базе Medline найдено 732 исследования. При скрининге отобрано 80 исследова-

Рисунок 1. Диаграмма поиска источников литературы

ний. На следующем этапе были исключены обзоры литературы – 12 статей, нерандомизированные когортные исследования – 24 статьи, ретроспективные исследования – 26, исследования, посвященные другим методам профилактики ИООХВ – 7. В списках литературы, отобранных для анализа статей, дополнительно выявлено 4 публикации.

Рисунок 2. А. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП и ВВАП, в соответствии с Cochrane risk of bias checklist, Б. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих ПАП в комбинации ВВАП и применения только ВВАП, в соответствии с Cochrane risk of bias checklist

Таблица 1. Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе ВВАП	Число пациентов в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Hjalmarsson et al.	2015	Швеция	Одно-центровое	Слепое	1073	540	533	Сульфаметаксазол 800 мг + триметоприм 160 мг + метронидазол 1200 мг	Однократно за 2-7 часов до операции	Только в контрольной группе	Цефалоспорины 2 поколения + метронидазол 1.5 г	НД	НД
Kling et al.	1989	США	Одно-центровое	Нет	54	27	27	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Метронидазол 1500 мг + Цефтриаксон 2000 г	В обеих группах	Сульфат магния + очистительные клизмы
Weaver et al.	1986	Англия	Одно-центровое	Нет	60	29	31	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Цефалоспорины 3 поколения + метронидазол	В обеих группах	НД
Edmondson et al.	1982	США	Одно-центровое	Нет	123	65	58	Неомицин 1000 мг + Эритромицин 1000 мг	13.00, 14.00, 23.00	Только в контрольной группе	Цефалоридин 1000 мг	В обеих группах	Сульфат магния + очистительные клизмы
Keighley et al.	1979	Англия	Одно-центровое	Нет	93	46	47	Метронидазол 1200 мг 2 дня, Канамицин 3000 мг 3 дня	по схеме	Только в контрольной группе	Метронидазол 500 мг вв, Канамицин 1000 мг вв	В обеих группах	НД

Таблица 1 (продолжение 1). Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

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

Таблица 1 (продолжение 2). Характеристика исследований, сравнивающих эффективность пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Число пациентов в группе без ПАП	Число пациентов в группе с ПАП	Число верхних ИОХВ в группе без ПАП	Число верхних ИОХВ в группе с ПАП	Число глубоких ИОХВ в группе без ПАП	Число глубоких ИОХВ в группе с ПАП	Число органических ИОХВ в группе без ПАП	Число органических ИОХВ в группе с ПАП	Число НА в группе с ПАП	Число С. difficile асс. колитов в группе с ПАП	Число С. difficile асс. колитов в группе без ПАП	Смертность в группе с ПАП	Смертность в группе без ПАП
Hjalmarsson et al.	18	34	0	0	2	1	8	9	8	17	НД	НД	НД
Kling et al.	0	0	0	0	4	1	0	0	НД	НД	НД	0	0
Weaver et al.	3	11	1	1	0	4	0	1	НД	НД	НД	НД	НД
Edmondson et al.	7	2	0	0	0	0	1	0	НД	НД	НД	НД	НД
Keighley et al.	3	15	0	0	0	0	2	3	1	3	НД	6	1

А. Общая частота ИООХВ

Б. Частота поверхностных ИООХВ

В. Частота глубоких ИООХВ

Г. Частота органо-пространственных ИООХВ

Д. Частота НА

Рисунок 3. Сравнение ПАП и ВВАП: А. Общая частота ИООХВ, Б. Частота поверхностных ИООХВ, В. Частота глубоких ИООХВ, Г. Частота НА

В итоге в анализ включено 15 клинических рандомизированных исследований: 10, посвященных сравнению эффективности ПАП в комбинации с ВВАП, 5 исследований, сравнивающих ПАП и ВВАП (Рис. 1).

Качество включенных в метаанализ исследований было оценено в соответствии с Cochrane risk of bias checklist [29]. Результаты оценки качества исследований отображены на рисунке 2. В обеих группах критерии метода рандомизации, распределения пациентов по группам и полноты описания результатов имеют низкий риск предвзятости более чем в 50% случаев, что вызывает некоторые сомнения в результатах исследований. В то время как критерии ослепления исполнителей и исследователей более чем в 75% статей имеют высокий риск предвзятости, что может быть причиной серьезного смещения в результатах исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение эффективности пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении частоты инфекционных осложнений.

Характеристики исследований, сравнивающих эффективность ПАП и ВВАП в профилактике инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства, приведены в таблице 1.

При метаанализе данных в группах пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики не выявлено статистически значимых различий в частоте общих, поверхностных, глубоких, органо-пространственных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства (Рис. 3А,Б,В,Г). Несостоятельность анастомоза в 2,28 (95% ДИ 1,03-5,06; $p=0,04$) раза выше при использовании в качестве профилактики инфекционных осложнений пероральных антибиотиков в сравнении с внутривенными (Рис. 3Д).

Сравнение эффективности комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики с применением только внутривенных антибиотиков в снижении частоты инфекционных осложнений.

Характеристики исследований, сравнивающих эффективность комбинации ПАП+ВВАП с применением только внутривенных антибиотиков в профилактике инфекционных осложнений приведены в таблице 2.

Общий шанс развития инфекционных осложнений при комбинированном использовании ПАП и ВВАП на 47% ниже, чем при применении только ВВАП (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,38-0,74; $p<0,0001$) (Рис. 4А). Вероятность шанса развития поверх-

ностных ИООХВ ниже в группе комбинированной профилактики ПАП+ВВАП по сравнению с ВВАП (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,42-0,81; $p=0,001$) (Рис. 4Б). Шанс развития органо-пространственных ИООХВ также ниже в группе ПАП+ВВАП (ОШ=0,58; 95% ДИ 0,34-0,97; $p=0,04$) (Рис. 4Г). Также в группе ПАП+ВВАП наблюдается выраженное снижение частоты НА (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,2-0,86; $p=0,02$) (Рис. 5А).

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте глубоких инфекционных осложнений в группах ПАП+ВВАП и ВВАП (Рис. 4В).

Также не было статистически значимых различий в летальности между двумя группами (Рис. 5Б).

Опосредованное сравнение эффективности пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме с комбинацией пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики.

При проведении сетевого метаанализа выявлено, что шанс развития инфекционных осложнений при комбинированном использовании антибиотиков статистически значимо ниже на 75%, чем при пероральном приеме (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,09-0,83) (Рис. 6А). Шанс развития несостоятельности анастомоза в группе комбинированной профилактики также статистически значимо ниже, чем в группе пероральной (ОШ=0,19; 95% ДИ 0,04-0,83) (Рис. 6Д). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития поверхностных, глубоких и органо-специфических инфекционных осложнений в обеих группах (Рис. 6Б,В,Г). При ранжировании методов выявлено преимущество комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в профилактике как инфекционных осложнений всех локализаций (Рис. 6А,Б,В), так и несостоятельности анастомоза (Рис. 6Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным источником инфицирования в колоректальной хирургии является патогенная и условно-патогенная микрофлора толстой кишки, представленная такими видами микроорганизмов как: *Bacteroides fragilis* 17%, *Enterococcus faecalis* 18%, *Escherichia coli* 10%, *Staphylococcus aureus* 10%, *Pseudomonas aeruginosa* 10%, *Peptostreptococcus anaerobius* 3%, *Enterobacter cloaca* 3% [18]. В связи с этим профилактика инфекционных осложнений направлена на снижение микробного числа в просвете кишки и основывается на трех основных методиках: механическая подготовка кишечника, внутривенная и пероральная антибиотикопрофилактика.

Механическая подготовка кишечника на протя-

Таблица 2. Характеристика исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Год	Страна	Тип исследования	Ослепление	Общее число пациентов	Число в группе без ПАП	Число в группе с ПАП	Схема ПАП	Время проведения ПАП	Наличие ВВАП	Схема ВВАП	Наличие МПК	Тип МПК
Anjum et al.	2017	Китай	Одно-центровое	нет	190	95	95	Метронидазол 400 мг+ левофлоксацин 200 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения + Метронидазол	В обеих группах	Фосфат натрия
Hata et al.	2016	Япония	Много-центровое	нет	579	290	289	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 750 мг	за 13 и 9 часов до операции	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Фосфат натрия + сульфат магния
Ikeda et al.	2016	Япония	Одно-центровое	нет	515	257	258	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 750 мг	15.00, 20.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Натрия пикосульфат + магния сульфат
Kobayashi et al.	2007	Япония	Много-центровое	нет	484	242	242	Канамидин 1000 мг+ Эритромицин 400 мг	14.00, 15.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Полиэтилен-гликоль (с 10.00 до 14.00)
Espin-Basany et al.	2005	Испания	Одно-центровое	нет	200	100	100	Канамидин 1000 мг+ Метронидазол 1000 мг	15.00, 19.00, 23.00	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Натрия фосфат
Lewis et al.	2002	Канада	Одно-центровое	двойное	215	106	109	Неомицин + метронидазол	НД	В обеих группах	Амикацин + метронидазол	В обеих группах	НД
Ishida et al.	2001	Япония	Одно-центровое	нет	143	71	72	Канамидин 500 мг +Эритромицин 400 мг	4-хкратно в течение 2-х дней до операции	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	Полиэтилен-гликоль
Taylor et al.	1994	Шотландия	Много-центровое	нет	327	168	159	Ципрофлоксацин 500 мг	2-хкратно за день до операции	В обеих группах	Полусинтетический пенициллин	В обеих группах	Натрия пикосульфат
Stellato et al.	1990	США	Одно-центровое	двойное	101	47	54	Неомицин + эритромицин	НД	В обеих группах	Цефалоспорины 2 поколения	В обеих группах	НД
Nohr et al.	1990	Швеция	Одно-центровое	нет	149	72	77	Бидагрицин 250 мг+неомицин 250 мг+ метронидазол 500 мг	три раза в день до операции	В обеих группах	1 группа- фосфомидин 8 г + метронидазол 500 мг; 2 группа- ампициллин 1 г	В обеих группах	НД

Таблица 2 (продолжение 1). Характеристика исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Операции по поводу:			Резекция ободочной кишки	Резекция прямой кишки	Общее число ИОХВ в группе без ПАП	Общее число ИОХВ в группе с ПАП
	Рак	Воспалительные заболевания кишечника	Дивертикулез и др.				
Anjum et al.	0	0	190	117	34	26	8
Hata et al.	579	0	0	372	203	37	21
Ikeda et al.	515	0	0	155	101	20	20
Kobayashi et al.	484	0	0	241	243	26	17
Espin-Basany et al.	171	3	26	115	61	13	13
Lewis et al.	НД	НД	НД	НД	НД	17	5
Ishida et al.	135	4	4	76	67	17	8
Taylor et al.	259	15	53	93	НД	55	23
Stellato et al.	НД	НД	НД	НД	НД	3	2
Nohr et al.	НД	НД	НД	НД	НД	9	8

Таблица 2 (продолжение 2). Характеристика исследований, оценивавших эффективность пероральной антибиотикопрофилактики на фоне ВВАП

Автор	Число поверхностных ИООХВ в группе без ПАП	Число поверхностных ИООХВ в группе с ПАП	Число глубоких ИООХВ в группе без ПАП	Число глубоких ИООХВ в группе с ПАП	Число органических ИООХВ в группе без ПАП	Число органических ИООХВ в группе с ПАП	Число НА в группе без ПАП	Число НА в группе с ПАП	Число С. difficile асс. в группе без ПАП	Число С. difficile асс. в группе с ПАП	Смертность в группе без ПАП	Смертность в группе с ПАП
Anjum et al.	16	6	7	1	4	0	НД	НД	НД	НД	1	0
Hata et al.	26	15	1	1	10	7	6	5	9	4	НД	НД
Ikeda et al.	14	15	14	15	6	5	6	3	НД	НД	0	0
Kobayashi et al.	14	6	НД	НД	12	11	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Espin-Basany et al.	6	7	НД	НД	7	6	3	2	НД	НД	НД	НД
Lewis et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Ishida et al.	12	5	2	1	6	4	2	1	НД	НД	0	0
Taylor et al.	30	17	НД	НД	25	5	14	4	НД	НД	8	6
Stellato et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	1	1
Nohr et al.	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	5	2

жении долгого времени считавшаяся стандартом в колоректальной хирургии, по данным обновленного метаанализа Cao F. et al., не подтвердила своей эффективности [4].

Согласно клиническим рекомендациям как Centers for Disease Control and Prevention [3], так и Российского общества хирургов, внутривенное введение антибиотиков непосредственно перед операцией и на протяжении суток после, является стандартом в колоректальной хирургии, снижающим частоту гнойно-септических осложнений на 40%. В 1981 году Baum M.L. et al. пришли к выводу об отсутствии необходимости проведения плацебо-контролируемых исследований для подтверждения эффективности системной антибиотикопрофилактики в снижении частоты инфекционных осложнений в колоректальной хирургии [30]. В настоящее время исследования, посвященные внутривенной антибиотикопрофилактике, направлены на выявление антибиотиков или их комбинаций, охватывающих большую часть условно-патогенной микрофлоры кишечника, а также времени и длительности их применения [31-34]. Основные препараты, используемые для внутривенной антибиотикопрофилактики это цефалоспорины II или III поколения [7,9-14,16-21,23-26,35].

Однако остается открытым вопрос о сравнении эффективности внутривенного и перорального пути введения антибиотиков в профилактике инфекционных осложнений. Первые исследования в этой области были направлены на прямое сравнение данных методик. Так Keighley M.R. et al. (1979 г.) в рандомизированном исследовании выявили, что риск развития инфекционных осложнений на 25,5% ($p<0,01$) ниже при внутривенном введении антибиотиков нежели при их пероральном приеме [9]. В то время как Edmondson H.T. et al. (1983 г.) продемонстрировали снижение частоты ИООХВ при пероральном приеме антибиотиков в сравнении с внутривенным на 10,6% ($p<0,05$) [10]. В представленном метаанализе, применение в монорежиме пероральных антибиотиков в сравнении с внутривенным введением, не дало статистически значимых преимуществ в снижении частоты инфекционных осложнений. Однако, шанс развития несостоятельности анастомоза при приеме пероральных антибиотиков оказался в 2,28 раза выше чем при внутривенном.

В дальнейшем была проведена оценка эффективности комбинации пероральных и внутривенных антибиотиков. По данным нашего метаанализа, применение комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в сравнении с только внутривенным введением, вызывало статистически значимое снижение общей частоты

А. Общая частота ИООХВ

Б. Частота поверхностных ИООХВ

В. Частота глубоких ИООХВ

Г. Частота органо-пространственных ИООХВ

Рисунок 4. Сравнение ПАП в комбинации с ВВАП и применения только ВВАП: А. Общая частота ИООХВ, Б. Частота поверхностных ИООХВ, В. Частота глубоких ИООХВ, Г. Частота органо-пространственных ИООХВ

ты инфекционных осложнений на 47%, частоты поверхностных ИООХВ на 41%, органо-пространственных ИООХВ на 42% и уменьшение риска возникновения НА на 59%.

Сетевой метаанализ всех трех методик выявил, что общий шанс развития инфекционных осложнений при комбинированной антибиотикопрофилактике ниже на 75%, чем при только пероральном приеме. Также было выявлено снижение частоты несостоятельности анастомоза на 81% при комбинированном приеме антибиотиков. Ранжирование методик показало предполагаемое преимущество комбинации пероральной и внутривенной антибиотикопрофилактики в снижении частоты, как инфекционных осложнений всех локализаций, так и несостоятельности анастомоза.

Следует отметить, что при оценке качества включенных исследований в соответствии с Cochrane risk of bias checklist выявлены недостатки в методике рандомизации и ослеплении исполнителей и исследователей, которые могли быть причиной серьезного смещения результатов.

Во включенных в метаанализ исследованиях пациентам выполнялись операции, как на ободочной, так и на прямой кишке. При операциях на прямой кишке частота инфекционных осложнений и НА намного выше, чем в хирургии ободочной

кишки [1]. Учитывая этот факт, перспективным является проведение исследований, направленных на изучение влияния пероральной антибиотикопрофилактики на частоту инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на прямой кишке.

ВЫВОДЫ

Вопрос о применении пероральных антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений в колоректальной хирургии остается открытым. Применение пероральной антибиотикопрофилактики в монорежиме не только не демонстрирует преимуществ в профилактике инфекционных осложнений по сравнению с внутривенным введением антибиотиков, но и сопровождается более высоким шансом развития несостоятельности анастомоза. В то же время, комбинированное применение пероральных и внутривенных антибиотиков, в сравнении с профилактикой в монорежиме (пероральной и внутривенной), демонстрирует выраженное снижение частоты инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза. Однако, неудовлетворительное качество исследований и отсутствие селективных исследований,

А. Частота НА

Б. Летальность

Рисунок 5. Сравнение ПАП в комбинации с ВВАП и применения только ВВАП: А. Частота НА, Б. Летальность

Treatment 1 vs. Treatment 2

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

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

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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

А. Общая частота ИООХВ

Treatment 1 vs. Treatment 2

ПАП+ВВАП versus ВВАП
ПАП+ВВАП versus ПАП
ПАП versus ВВАП
Heterogeneity (Vague) = 0.8913
95% CrI (0.3748 – 1.732)

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

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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

Б. Поверхностные ИООХВ

Treatment 1 vs. Treatment 2

ПАП+ВВАП versus ПАП
ПАП+ВВАП versus ВВАП
ВВАП versus ПАП
Heterogeneity (Vague) = 0.8655
95% CrI (0.0636 – 1.88)

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

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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

В. Глубокие ИООХВ

Treatment 1 vs. Treatment 2

ПАП+ВВАП versus ПАП
ПАП+ВВАП versus ВВАП
ВВАП versus ПАП
Heterogeneity (Vague) = 0.4969
95% CrI (0.02385 – 1.442)

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

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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

Г. Органо-пространственные ИООХВ

Treatment 1 vs. Treatment 2

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

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

OR <1 Means the Treatment in Top Left is Better

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

Д. Частота несостоятельности анастомоза

Рисунок 6. Сетевой анализ, сравнивающий три схемы антибиотикопрофилактики (ПАП, ПАП+ВВАП, ВВАП)

посвященных хирургии прямой кишки, не позволяет дать полноценную оценку эффективности данной методики, и требует проведения рандомизированного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eagye, K.J. Deep and organ/space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs / K.J.Eagye, D.P.Nicolau et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 2009. – v. 198. – № 3. – p. 359-367.
2. Horan, T.C. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. / T.C.Horan, R.P.Gaynes, W.J.Martone et al. // *Am. J. Infect. Control. United States/* – 1992. – v. 20. – № 5. – p. 271-274.
3. Mangram, A.J. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. / A.J.Mangram, T.C.Horan, M.L.Pearson et al. // *Am. J. Infect. Control. United States/* – 1999. – v. 27. – № 2. – p. 97-132.
4. Cao, F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. / F.Cao, J.Li, F.Li et al. // *Int. J. Colorectal Dis. Germany.* – 2012. – v. 27. – № 6. – p. 803-810.
5. Condon, R.E. Oral antibiotics in elective colorectal operations. / R.E.Condon, R.L.Nichols et al. // *Surgery, gynecology & obstetrics. United States.* – 1978. – v. 147. – № 3. – p. 412-413.
6. Vargish, T. A randomized prospective evaluation of orally administered antibiotics in operations on the colon. / T.Vargish, L.C.Crawford, R.A.Stallings et al. // *Surg. Gynecol. Obstet. United States.* – 1978. – v. 146. – № 2. – p. 193-198.
7. Matheson, D.M. Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. / D.M.Matheson, Y.Arabi, D.Baxter-Smith et al. // *Br. J. Surg. England.* – 1978. – v. 65. – № 9. – p. 597-600.
8. Bartlett, J.G. Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. / J.G.Bartlett, R.E.Condon, S.L.Gorbach et al. // *Ann. Surg. United States.* – 1978. – v. 188. – № 2. – p. 249-254.
9. Keighley, M.R. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. / M.R.Keighley, Y.Arabi, J.Alexander-Williams et al. // *Lancet (London, England), England.* – 1979. – v. 1. – № 8122. – p. 894-897.
10. Edmondson, H.T. Prophylactic antibiotics in colon surgery / H.T.Edmondson, J.P.Rissing // *Arch. Surg. United States.* – 1983. – v. 118. – № 2. – p. 227-231.
11. Coppa, G.F. Parenteral and oral antibiotics in elective colon and rectal surgery. A prospective, randomized trial. / G.F.Coppa, K.Eng, T.H.Gouge et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 1983. – v. 145. – № 1. – p. 62-65.
12. Weaver, M. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. / M.Weaver // *Am. J. Surg. United States.* – 1986. – v. 151. – № 4. – p. 437-442.
13. Condon, R.E. Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. / R.E.Condon, R.L.Nichols, J.G.Bartlett et al. // *Am. J. Surg. United States.* – 1986. – v. 152. – № 5. – p. 564-566.
14. Kling, P.A. Oral prophylaxis with neomycin and erythromycin in colorectal surgery. More proof for efficacy than failure. / P.A.Kling, S.Dahlgren et al. // *Arch. Surg. United States.* – 1989. – v. 124. – № 6. – p. 705-707.
15. Schoetz, D.J. Addition of parenteral cefoxitin to regimen of oral antibiotics for elective colorectal operations. A randomized prospective study. / D.J.Schoetz, P.L.Roberts, J.J. Murray et al. // *Ann. Surg. United States.* – 1990. – v. 212. – № 2. – p. 209-212.
16. Hjalmarsson, C. Orally Administered Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Metronidazole as Infection Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. / C.Hjalmarsson, J.Karlberg, P.Tornqvist et al. // *Surg. Infect. (Larchmt). United States.* – 2015. – v. 16. – № 5. – p. 604-610.
17. Anjum, N. A Randomized Control Trial of Preoperative Oral Antibiotics as Adjunct Therapy to Systemic Antibiotics for Preventing Surgical Site Infection in Clean Contaminated, Contaminated, and Dirty Type of Colorectal Surgeries. / N.Anjum, J.Ren, G.Wangi et al. // *Dis. Colon Rectum. United States.* – 2017. – v. 60. – № 12. – p. 1291-1298.
18. Hata, H. Oral and Parenteral Versus Parenteral Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Colorectal Surgery (JMTO PREV 07-01): A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Trial. / H.Hata, T.Yamaguchi, S.Hasegawa et al. // *Ann. Surg. United States.* – 2016. – v. 263. – № 6. – p. 1085-1091.
19. Ikeda, A. Randomized clinical trial of oral and intravenous versus intravenous antibiotic prophylaxis for laparoscopic colorectal resection. / A.Ikeda, T.Konishi, M.Ueno et al. // *Br. J. Surg. England.* – 2016. – v. 103. – № 12. – p. 1608-1615.
20. Kobayashi, M. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral

- and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. / M.Kobayashi, Y.Mohri, H.Tonouchi et al. // *Surg. Today. Japan.* – 2007. – v. 37, – № 5. – p. 383-388.
21. Espin-Basany, E. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? / E.Espin-Basany, J.L.Sanchez-Garcia, M.Lopez-Cano et al. // *Int. J. Colorectal Dis. Germany.* – 2005. – v. 20. – № 6. – p. 542-546.
22. Lewis, R.T. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. / R.T.Lewis, T.Ronald // *Can. J. Surg. Canada.* – 2002. – v. 45. – № 3. – p. 173-180.
23. Ishida, H. Impact of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after elective colorectal surgery. Results of a prospective randomized trial. / H.Ishida, M.Yokoyama, H.Nakada et al. // *Surg. Today. Japan.* – 2001. – v. 31. – № 11. – p. 979-983.
24. Taylor, E.W. Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. / E.W.Taylor, Lindsay G. // *World J. Surg. United States.* – 1994. – v. 18. – № 6. – p. 926-31-2.
25. Stellato, T.A. Antibiotics in elective colon surgery. A randomized trial of oral, systemic, and oral/systemic antibiotics for prophylaxis. / T.A.Stellato, L.H.Danziger, N.Gordon et al. // *Am. Surg. United States.* – 1990. – v. 56. – № 4. – p. 251-254.
26. Nohr, M. Prophylactic single-dose fosfomycin and metronidazole compared with neomycin, bacitracin, metronidazole and ampicillin in elective colorectal operations. / M.Nohr, J.C.Andersen, K.E.Juul-Jensen et al. // *Acta Chir. Scand. Sweden.* – 1990. – v. 156. – № 3. – p. 223-230.
27. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A.Liberati, D.G.Altman, J.Tetzlaff et al. // *BMJ.* – 2009. – v. 339. – № jul 21 1. – p. b2700-b2700.
28. Wheeler, D.C. Assessing Local Model Adequacy in Bayesian Hierarchical Models Using the Partitioned Deviance Information Criterion. / D.C.Wheeler, D.A.Hickson, L.A.Waller et al. // *Comput. Stat. Data Anal. Netherlands.* – 2010. – v. 54. – № 6. – p. 1657-1671.
29. Higgins, J.P.T. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. / J.P.T.Higgins, D.G.Altman et al. // *Br. Med. J.* – 2011. – v. 343. – p. 889-893.
30. Baum, M.L. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. / M.L.Baum, D.S.Anish et al. // *N. Engl. J. Med. United States.* – 1981. – v. 305. – № 14. – p. 795-799.
31. Fujita, S. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. / S.Fujita, N.Saito, T.Yamada et al. // *Arch. Surg. United States.* – 2007. – v. 142. – № 7. – p. 657-661.
32. Itani, K.M.F. Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. / K.M.F.Itani, E.H.Jensen, T.S.Finn et al. // *Surg. Infect. (Larchmt). United States.* – 2008. – v. 9. – № 2. – p. 131-137.
33. Deierhoi, R.J. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter. / R.J.Deierhoi, L.G.Dawes, C.Vick et al. // *J. Am. Coll. Surg. United States.* – 2013. – v. 217. – № 5. – p. 763-769.
34. Nelson, R.L. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. / R.L.Nelson, E.Gladman, M.Barbateskovic // *Cochrane database Syst. Rev. England.* – 2014. – № 5. – p. CD001181.
35. Yabata, E. A prospective, randomized clinical trial of preoperative bowel preparation for elective colorectal surgery--comparison among oral, systemic, and intraoperative luminal antibacterial preparations. / E.Yabata, S.Okabe, M.Endo et al. // *J. Med. Dent. Sci. Japan.* – 1997. – v. 44. – № 4. p. 75-80.