

РОЛЬ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ ПРЕВЕНТИВНЫХ КИШЕЧНЫХ СТОМ

Шелыгин Ю.А.,^{1,2} Ачкасов С.И.,¹ Пилиев Д.В.,¹ Сушков О.И.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России
(директор – д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

² ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
(ректор – академик РАН Л.К.Мошетьова)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основную (I-первую) группу вошли 99 пациентов, которым не проводили антибиотикопрофилактику (АБП). В контрольной (II-второй) группе было 96 больных, которым проводили АБП путем однократного внутривенного введения 1,2 г амоксициллина/клавулановой кислоты за 30 минут до начала операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая частота осложнений в основной и контрольной группах составила 23 (23,3%) и 27 (27,9%), соответственно ($p=0,53$). Из них, воспалительные осложнения в послеоперационной ране были на первом месте по частоте проявления: в I группе в 12 (12,2%), во II группе в 11 (11,4%) наблюдениях ($p=0,35$). Послеоперационная диарея с частотой стула 5 и более раз в сутки на втором месте по частоте, но развилась в два реже в основной, чем в контрольной группе – у 4 (4,0%) и 8 (8,3%) пациентов, соответственно ($p=0,212$). Фебрильная лихорадка чаще выявлялась в первой группе по сравнению со второй – в 6 (6,1%) и 1 (1,0%) случае, соответственно ($p=0,06$). Другими осложнениями были парез желудочно-кишечного тракта ($p=0,76$), кровотечение из зоны сформированного кишечного анастомоза ($p=0,149$), пневмоторакс ($p=0,324$), цистит ($p=0,309$) и нижнедолевая пневмония ($p=0,309$). Не выявлено осложнений, статистически достоверно связанных с одной из двух групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам исследования не доказана эффективность АБП у больных, перенесших ликвидацию превентивной кишечной стомы, что не позволяет нам рекомендовать ее рутинное применение. Решение вопроса о профилактическом назначении антибиотиков должно приниматься индивидуально, взвешивая все возможные риски.

[Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, воспаление в области раны, ликвидация стомы, превентивная стома]

THE ROLE OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PREVENTION OF INTESTINAL STOMAS CLOSURE

Shelygin Y.A., Achkasov S.I., Piliev D.V., Sushkov O.I.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

Russian Medical Postgraduate Education Academy, Moscow, Russia

AIM. To evaluate the effectiveness of antibiotic prophylaxis in closure of preventive intestinal stomas.

MATERIALS AND METHODS. In a main (I-first) group included 99 patients who did not undergo antibiotic prophylaxis (ABP). In the control (II-second) group were 96 patients who underwent ABP by a single intravenous injection of 1.2 g of amoxicillin / clavulanic acid in 30 minutes before the operation.

RESULTS. The overall incidence of complications in the main and control groups was 23 (23,3%) and 27 (27,9%), respectively ($p=0,53$). Among them, the surgical site infection (SSI) was the first place in the frequency of complications: in group I in 12 (12,2%) in group II in 11 (11,4%) patients ($p=0,35$). Postoperative diarrhea with frequency of stools 5 or more times per day in second place in frequency, but has evolved into two less in the main than in the control group – in 4 (4,0%), and 8 (8,3%) patients, respectively ($p=0,212$). Febrile fever was detected more frequently in the first group than in the second – 6 (6,1%) and 1 (1,0%) cases, respectively ($p=0,06$). Other complications were the paresis of gastrointestinal tract ($p=0,76$), bleeding from the formed anastomosis area ($p=0,149$), pneumothorax ($p=0,324$), cystitis ($p=0,309$) and lobar pneumonia ($p=0,309$). There were no statistically significant complications associated with one of two groups.

CONCLUSION. The results of the study not prove the effectiveness of the ABP in patients undergoing closure preventive intestinal stoma. This does not allow us to recommend its routine use. The question of prophylactic antibiotics should be taken individually, considering all the possible risks.

[Key words: antibiotic prophylaxis, surgical site infection, the closure of the stoma, loop stoma]

Адрес для переписки: Пилиев Д.В., ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gnck.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Закрытие превентивной кишечной стомы является операцией, завершающей хирургическую и социально-трудовую реабилитацию пациентов. Это

вмешательство нередко сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений, частота которых достигает 15% [7-9]. В настоящее время у пациентов, которые подвергаются ликвидации стомы, рутинно применяется антибиотико-

профилактика (АБП).

По данным литературы, для АБП используется несколько десятков схем с различными антибиотиками [2,6,16,19,20,15,22]. Хорошо известно, что антибиотики, наряду с потенциально положительным действием, обладают и некоторыми нежелательными побочными эффектами. В колоректальной хирургии их негативное действие часто проявляется в виде антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита (ПК), лечение которых, особенно в последнее время, представляет большую проблему [5,23]. При резистентности к специфической терапии речь может идти об удалении толстой кишки, к которому приходится прибегать в 20-85% тяжелых случаев ПК [14,21]. При развитии фульминантной (молниеносной) формы ПК – прогноз значительно ухудшается. Доля фульминантной формы относительно невелика и составляет 3-6% от всех случаев ПК, но внутрибольничная летальность, как результат этого состояния, очень высокая и может достигать 50% [3-5,11,12,14]. На фоне фульминантного ПК возможно развитие токсической дилатации толстой кишки, а также перфорации кишечной стенки [5]. Причина этого – нерациональное и неконтролируемое применение антибиотиков, которое усугубляет ситуацию, вызывая экспонентное увеличение доли штаммов полирезистентных бактерий и уменьшая возможности применения «резервных» антибиотиков.

В доступной нам литературе не удалось найти публикаций, в которых были бы убедительно продемонстрированы преимущества тех или иных схем антибиотикопрофилактики (АБП) [2,6,16,19,20,22]. Авторы указывают на потребность в дальнейших исследованиях в этом направлении, а общей для всех исследователей является рекомендация по максимально ограниченному применению антибиотиков с профилактической целью в послеоперационном периоде [2,6,10,15,16,20].

Мы не обнаружили рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния АБП на течение послеоперационного периода и характер инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после закрытия превентивной кишечной стомы. А исследования, в которых бы сравнивалась эффективность АБП с отказом от нее, вообще отсутствуют. Хотя можно предположить, что АБП при закрытии стомы – относительно небольшой по объему операции, не сопровождающейся широким рассечением тканей – мера избыточная, потенциально связанная больше с вредом, чем с пользой для больного.

Кроме того, в последние два десятилетия вопрос применения антибиотиков, как рутинного мето-

да профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, стал рассматриваться в хирургии не только с точки зрения побочного воздействия на организм, но и с точки зрения медико-экономической эффективности, что также повышает актуальность его решения [3,13,17,18,24], поскольку к затратам на проведение АБП могут прибавиться затраты на лечение ПК у больных с развившимися осложнениями. Таким образом, сравнительные рандомизированные исследования, направленные на изучение частоты осложнений у больных без и с АБП после ликвидации превентивных кишечных стом, представляется чрезвычайно актуальным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2013 по март 2016 года в Государственном Научном Центре Колопроктологии им. А.Н.Рыжих Минздрава России (ГНЦК) было проведено моноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, целью которого было изучение частоты развития инфекции в области хирургического вмешательства при ликвидации превентивных кишечных стом с применением антибиотикопрофилактики (АБП) и без нее.

Больные были разделены на две группы: основную (I группу) – без АБП и контрольную (II группу) – с АБП. Последнюю осуществляли комбинированным препаратом, состоящим из бактерицидного антибиотика широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов – амоксициллина и ингибитора бета-лактамаз – клавулановой кислоты. Препарат однократно вводили внутривенно болюсно в дозе 1,2 г за 30-40 минут до начала операции.

В исследование были включены больные, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Старше 18 лет с превентивными илео- или колостомами, которым планировалось выполнение реконструктивно-восстановительной операции.
2. Подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Не включены в исследование пациенты, у которых имели место:

1. Аллергическая реакция в анамнезе на введение антибиотиков из группы β-лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы).
2. Иммуносупрессивная терапия (стероидные гормоны, цитостатики) менее, чем за 3 месяца до госпитализации или продолжающаяся иммуносупрессивная терапия (например, у пациентов с болезнью Крона), а также иммуносупрессивные

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±16,0	55,4±14,3	0,391
ИМТ, кг/м ²		24,7±4,2	25,1±4,4	0,726
Вид стомы	колостома	38 (38,4%)	31 (32,3%)	0,374
	илеостома	61 (61,6%)	65 (67,7%)	

состояния другой этиологии.

3. Сахарный диабет.

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании было подписано 203 пациентами. В основную группу рандомизирован 101, а в контрольную – 102 пациента.

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 один пациент из этой же группы умер 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. Таким образом, в исследование было включено и подвергнуто анализу 99 больных основной и 96 пациентов контрольной группы (Рис. 1).

В основной группе мужчин и женщин было 35 (35,4%) и 64 (64,6%), в контрольной – 44 (45,8%) и 52 (54,2%), соответственно. 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±16,0 лет, контрольной – 55,4±14,3 лет. Статистически значимых различий не обнаружено (p=0,391). Медиана индекса массы тела в основной группе оказалась равной 24,7±4,2 кг/м², в контрольной – 25,1±4,4 кг/м². Статистически значимых различий между группами также не выявлено (p=0,726). Доля пациентов, которым закрывались илео- и колостомы, в основной группе была 61 (61,6%) и 38 (38,4%), в контрольной – 65 (67,7%) и 31 (32,3%), соответственно.



Рисунок 1. Схема набора больных в исследование

Таблица 2. Шкала ГНЦК для оценки степени выраженности воспалительных изменений операционной раны после закрытия превентивной кишечной стомы

Степень воспаления	Описание	
I	A	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	

Статистических значимых различий не найдено ($p=0,374$) (Табл. 1).

Завершая клиническую характеристику пациентов, включенных в исследование, можно констатировать, что в результате рандомизации были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ и виду кишечной стомы.

В послеоперационном периоде у всех пациентов, включенных в исследование, производилась оценка степени выраженности воспалительных изменений операционной раны на стационарном и амбулаторном этапах (в течении 30 дней после операции). При этом регистрировалась максимальная степень воспаления. Для объективизации этого процесса в Государственном Научном Центре Колопроктологии была разработана специальная шкала (шкала ГНЦК) (Табл. 2).

В ней различают 5 степеней воспаления:

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

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

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

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

V степень – нагноение операционной раны с расхождением всех, в том числе и глубоких слоев раны и проявлениями тяжелой системной воспалительной реакции. Антибиотикотерапия обязательна

для профилактики сепсиса.

Определение статистической значимости результатов двух исследуемых групп проводилось путем вычисления хи-квадрата Пирсона. При анализе переменных, относящихся к интервальной шкале, использовались меры центральной тенденции (арифметическое среднее, медиана) при условии нормального распределения величин [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам закрытие кишечных стом было выполнено внутрибрюшным способом через парастомальный доступ. Кишечный анастомоз при закрытии стом формировался как ручным способом, так и при помощи сшивающе-режущих аппаратов 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. Статистически значимых различий в способах формирования анастомоза у больных двух групп не выявлено ($p=0,948$). 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 недостоверны ($p=0,852$). 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 ($p=0,555$) (Табл. 3).

Анализ результатов операций показал, что частота развития осложнений в I и II группах была 23 (23,3%) и 27 (27,9%), соответственно. Отмечена тенденция к несколько большей частоте осложне-

Таблица 3. Распределение больных в основной и контрольной группах по способу формирования кишечного анастомоза, продолжительности операции, 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	операции, мин.	82,3±30,7	80,0±30,1	0,603
	госпитализации, дней	11,4±5,4	11,6±6,6	0,852
	послеоперационного периода, дней	7,9±3,6	8,2±3,3	0,555

Таблица 4. 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%)	0,35
диарея	4 (4,0%)	8 (8,3%)	0,212
фебрильная лихорадка	6 (6,1%)	1 (1,0%)	0,06
парез желудочно-кишечного тракта	0	3 (3,1%)	0,76
кровотечение из зоны кишечного анастомоза	0	2 (2,1%)	0,149
цистит	0	1 (1,0%)	0,309
пневмония	0	1 (1,0%)	0,309
пневмоторакс	1 (1,0%)	0	0,324
Всего:	23 (23,3%)	27 (27,9%)	0,53

ний в группе с АБП. Однако, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,53$).

Наиболее частым осложнением после операции была инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ), развившаяся примерно с одинаковой частотой в основной и контрольной группах – в 12 (12,2%) и 11 (11,4%) наблюдениях, соответственно (Табл. 4). Статистически значимых различий в частоте развития ИОХВ между группами не выявлено ($p=0,35$).

Диарея с частотой стула 5 и более раз в сутки регистрировалась в два раза реже в основной, чем в контрольной группе – у 4 (4,0%) 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 выше 38°C , чаще выявлялась в I группе по сравнению со II группой – в 6 (6,1%) и 1 (1,0%) случае, соответственно ($p=0,06$). 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 ($p=0,76$). Кровотечение из зоны сформированного кишечного анастомоза развилось у 2 (2,1%) пациентов контрольной группы, тогда как у больных основной группы подобное осложнение не отмечено ($p=0,149$). Кроме того, у одной (1%) пациентки из основной группы после установки подключичного венозного катетера для проведения инфузионной терапии развился пнев-

моторакс ($p=0,324$). 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 трех этих больных в последующем потребовалось дополнительное назначение антибиотиков (Табл. 4).

Частота и степень выраженности воспалительных осложнений со стороны операционной раны, согласно разработанной нами шкале оценки, были сопоставимы между двумя группами (Табл. 5).

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. Неинфицированные серозно-геморрагические выделения из раны наблюдались в основной и контрольной группах в 6 (6,1%) и 8 (8,3%) случаях, соответственно. Местное лечение нагноившейся раны оказалось эффективным у 1 (1%) больного контрольной группы, в то время как в основной группе это осложнение не развилось ни у одного пациента. У 6 (6,1%) пациентов основной и у 2 (2,1%) больных группы контроля при IV степени изменений в ране назначались системные антибиотики в связи с нагноением. Нагноение операционной раны с расхождением всех ее слоев,

Таблица 5. Частота и степень выраженности воспалительных изменений операционной раны в основной и контрольной группах*

Степень воспаления	Основная группа, n=99	Контрольная группа, n=96
	Частота воспаления	Частота воспаления
I	87 (87,8%)	85 (88,6%)
II	6 (6,1%)	8 (8,3%)
III	0	1 (1%)
IV	6 (6,1%)	2 (2,1%)
V	0	0

* Общая статистическая достоверность различий между группами оценивалась путем вычисления хи-квадрата Пирсона ($p=0,35$)

характерное для V степени воспаления по шкале ГНЦК, не развилось ни у одного исследуемого пациента, как в основной, так и в контрольной группах. Анализ полученных данных методом вычисления хи-квадрата Пирсона не выявил статистически значимых различий в частоте развития раневой инфекции между двумя группами ($p=0,35$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования поставлена под сомнение эффективность АБП в предотвращении развития 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 нами отмечена тенденция к повышению частоты развития такого осложнения как антибиотикоассоциированная диарея. Таким образом, отсутствие доказанной эффективности АБП не позволяет нам рекомендовать ее рутинное применение у больных, которым планируется ликвидация превентивных кишечных стом. Решение вопроса о профилактическом назначении антибиотиков должно приниматься индивидуально, взвешивая все возможные риски.

Кроме того, рациональное проведение АБП позволит достигнуть медико-экономической эффективности, поскольку затраты на АБП и лечение осложнений, вызванных применением антибиотиков, например, псевдомембранозного колита, могут быть значительными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. Перевод с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2014. – 287 с.
2. Гончаров И.В. Профилактика гнойно-септических осложнений при реконструктивно-восстано-

вительных операциях по поводу рака ободочной кишки: Автореф. дис.... кан. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2004. – 19 с.

3. Дмитриева Н.В. Послеоперационные инфекционные осложнения: диагностика, лечение, профилактика: практ. рук. – М.: Практическая медицина, 2013. – 424 с.

4. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – с. 122-124.

5. Пикунов Д.Ю., Головенко О.В., Рыбаков Е.Г. Псевдомембранозный колит (обзор литературы). Колопроктология. – 2010. – № 2. – с. 55-60.

6. Сафронов Д.В., Богомолов Н.И., Пикулина Л.Г. Периоперационная антибиотикопрофилактика у больных с кишечными стомами. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56) Приложение. – с. 157-158.

7. Chow A., Tilney H.S., Paraskeva P. et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. Int. J. Colorectal Dis. – 2009 Jun; 24 (6): 711-723.

8. Cranny G., Elliott R., Weatherly H. et al. A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery. Health Technology Assessment. – 2008 Jan; 12 (1): 1-147.

9. Fauno L., Rasmussen C., Sloth K. et al. Low complication rate after stoma closure. Consultants attended 90% of the operations. Colorectal Dis. – 2012 Aug; 14 (8): 499-505.

10. Fry D.E. Preventive systemic antibiotics in colorectal surgery. Surg Infect (Larchmt). – 2008 Dec; 9 (6): 547-552.

11. Greenstein A., Byrn J., Zhang L. et al. Risk factors for the development of fulminant Clostridium difficile colitis. Surgery. – 2008 May; 143 (5): 623-629.

12. Kaiser A.M., Hogen R., Bordeianou L. et al. Clostridium Difficile Infection from a Surgical Perspective. J. Gastrointest. Surg. – 2015 Jul; 19 (7): 1363-1377.

13. Kashimura N., Kusachi S., Konishi T. et al. Impact

- of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surg. Today.* – 2012 Jul; 42 (7): 639-645.
14. Klobuka A.J., Markelov A. Current status of surgical treatment for fulminant clostridium difficile colitis. *World J. Gastrointest. Surg.* – 2013 Jun 27; 5 (6): 167-172.
15. Kobayashi M., Takesue Y., Kitagawa Y. et al. 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.
16. Lin G.L., Qiu H.Z., Xiao Y. et al. 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.
17. Lissovoy G., Fraeman K., Hutchins V. et al. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am. J. Infect. Control.* – 2009 Jun; 37 (5): 387-397.
18. Mahmoud N.N., Turpin R.S., Yang G. et al. Impact of surgical site infections on length of stay and costs in selected colorectal procedures. *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2009 Dec; 10 (6): 539-544.
19. 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.
20. Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009 Jan 21; (1): 1-142.
21. Sailhamer E.A., Carson K., Chang Y. et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch. Surg.* – 2009 May; 144 (5): 433-439.
22. Shimizu J., Ikeda K., Fukunaga M. et al. Multicenter prospective randomized phase II study of antimicrobial prophylaxis in low-risk patients undergoing colon surgery. *Surg. Today.* – 2010 Oct; 40 (10): 954-957.
23. Skricka T., Hemmelová B., Mitas L. Клостридиальный колит – важная проблема в хирургии (Перевод с английского: Пикунов Д.Ю.). *Колопроктология.* – 2014. – № 4 (50). – с. 17-23.
24. Wilson S.E., Turpin R.S., Kumar R.N. et al. Comparative costs of ertapenem and cefotetan as prophylaxis for elective colorectal surgery. *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2008 Jun; 9 (3): 349-356.