

УДК 616.349/35-089-059:615.281.03

Антибактериальная профилактика инфекций области хирургического вмешательства в колоректальной хирургии

А.В. Голуб¹, Р.С. Козлов²

¹ Кафедра общей хирургии с курсом ФПК и ППС ГОУ ВПО «СГМА Росздрава», Смоленск, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «СГМА Росздрава», Смоленск, Россия

Развитие инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) в послеоперационном периоде – одна из основных причин летальности хирургических пациентов, существенно увеличивая длительности госпитализации и повышения расходов на лечение, как минимум, в два раза. Абдоминальные вмешательства, сопровождающиеся вскрытием просвета толстой или прямой кишки, являются строгим показанием для антибактериальной профилактики (АБП), проведение которой убедительно показывает снижение частоты развития ИОХВ.

В то же время, в ряде отечественных и зарубежных публикаций сообщается о значительной частоте развития подобного рода осложнений и в настоящее время. Целью обзора является систематизация доказательных данных об АБП при колоректальных операциях, о ее оптимальных схемах для проведения в реальных условиях оказания хирургической помощи.

Ключевые слова: колоректальные операции, инфекционные осложнения, антибиотикопрофилактика.

Antimicrobial Prophylaxis in Colorectal Surgery

A.V. Golub¹, R.S. Kozlov²

¹ Department of General Surgery, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Development of the surgical site infections is one the important causes of morbidity and mortality in surgical patients. Surgical site infections significantly prolong the length of hospital stay and increase the cost of hospitalization. Abdominal surgical operations that involve the incision of the wall of large intestine and rectum are the strict indication for antimicrobial prophylaxis. In this group of patients antimicrobial prophylaxis is significantly reducing the rate of surgical site infections. At the same

time there are some reports on the not optimal efficacy of some prophylactic regimens in the patients undergoing abdominal surgery. So, the main aim of this article is to review the evidence based data on antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery and to suggest the optimal prophylactic regimens for the real practice.

Key words: antimicrobial prophylaxis, colorectal surgery.

Контактный адрес
Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Частота инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) при колоректальных операциях

Известно, что среди факторов, достоверно влияющих на риск развития ИОХВ, самым значимым является класс операционной раны по степени бактериальной загрязненности [1]. Характер микрофлоры в дистальных отделах кишечника, объективные технические трудности, часто сопровождающие вмешательства в данной анатомической области, а также характеристика пациентов диктуют необходимость обязательного проведения *антибактериальной профилактики* (АБП) с целью минимизации частоты ИОХВ в послеоперационном периоде [2].

В настоящее время АБП при абдоминальных вмешательствах является стандартом оказания медицинской помощи во всем мире. В ряде работ [3–12] показано убедительное снижение частоты ИОХВ (и связанных с ними расходов) при колоректальных операциях при проведении АБП с 30–60% до 9–10%, тем не менее недавние исследования свидетельствуют об актуальности этой проблемы.

Так, согласно данным, полученным в США в результате проспективного исследования и наблюдения за пациентами в течение 30 дней после операции, частота ИОХВ после колоректальных операций составляла 26,2% [13, 14]. Аналогичные данные были получены при проведении подобного исследования и в России, когда частота ИОХВ после аналогичных вмешательств, выполненных в стационарах Санкт-Петербурга, достигала 27% [15]. Согласно данным ретроспективного мониторинга, проведенного в 16 центрах России в 1999 г., на госпитальном этапе частота ИОХВ в колоректальной хирургии варьировала от 8,9% при колостомии до 20,2% после резекции прямой кишки [16]. Наши собственные наблюдения, также полученные в результате ретроспективного анализа историй болезни в 2006 г., выявили сходную частоту ИОХВ (20%) в стационарах Смоленской области после колоректальных вмешательств [17]. Учитывая проспективный характер дизайна первых двух исследований, необходимо отметить, что частота АБП в них составляла 100 и 25,5%, а при ретроспективной оценке – 65,5 и 80% соответственно, что раскрывает проблему документации случаев ИОХВ в историях болезни и адекватности инфекционного контроля.

Показатели качества АБП

В роли показателей качества оказания медицинской помощи могут выступать определенные этапы процесса лечения, имеющие значимый социальный

или экономический исход [18–22]. Доказано, что показания для проведения АБП, выбор *антибиотика* (АБ) и адекватное время его введения, а также общая длительность профилактического назначения в известной мере влияют на частоту развития ИОХВ и *нежелательных лекарственных явлений* (НЛЯ), на величину расходов, а также на риск развития резистентности микроорганизмов [23–25]. В условиях недостаточной регистрации нозокомальных инфекций (по данным ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, официально зарегистрированная частота инфекций после хирургических вмешательств составляет 0,2–0,3% [26, 27]) степень соответствия рутинной АБП вышеуказанным принципам является удобным и наглядным показателем качества процедуры, а также основой дальнейших программ его повышения [28–32]. Результаты подобного интервенционного исследования, проведенного нами в 2002–2006 гг., показывают, что для достижения наилучших результатов (на фоне непрерывных образовательных мероприятий) в каждом хирургическом отделении следует внедрить протоколы АБП, содержащие памятку по ее рациональному проведению и режимам использования АБ [33].

Варианты АБП. Для профилактики ИОХВ в колоректальной хирургии предложено два варианта АБП: пероральный (селективная деконтаминация) и парентеральный. Пероральная схема подразумевает четырехкратное назначение больших доз аминогликозидов (канамицина или гентамицина) в сочетании с эритромицином за день до операции и утром перед операцией. Убедительных данных, демонстрирующих снижение частоты ИОХВ при комбинации пероральной и парентеральной схем в сравнении с только парентальной АБП не существует, поэтому, в свете неприемлемости пероральной схемы в экстренных случаях, относительной сложности режима и убежденности анестезиологов в необходимости строгого ограничения поступления в организм чего бы то ни было через рот перед операцией, мы предлагаем остановить свой выбор на парентеральной профилактике ИОХВ [34–37]. По нашему мнению, пероральная АБП вполне оправдана лишь в частных случаях непереносимости бета-лактамов АБ у плановых пациентов.

Важно, что, независимо от того, какому варианту АБП будет отдано предпочтение, для достижения максимального эффекта механическая подготовка кишечника по методике, принятой в данном стационаре (диета, слабительные, очистительные клизмы), является обязательной.

Выбор препарата. Идеальный АБ для АБП должен соответствовать следующим основным тре-

бованиям [3, 38]: (1) спектр активности должен включать большинство возможных возбудителей ИОХВ в данной анатомической области; (2) достигать адекватных тканевых концентраций в месте вмешательства; (3) период полувыведения ($T_{1/2}$), должен быть достаточным для однократного назначения; (4) иметь лекарственную форму для внутривенного струйного введения во время вводной анестезии; (5) быть эффективным по фармакоэкономическим показателям.

При выборе препарата необходимо учитывать этиологическую неоднородность ИОХВ при операциях в различных анатомических областях брюшной полости и для АБП в колоректальной хирургии отдавать предпочтение АБ с наиболее широким спектром активности, включающим анаэробы. Известно, что выбор нескольких унифицированных схем и использование как можно меньшего количества препаратов для АБП является более удобным решением в практическом плане и, как следствие, сопровождается меньшей частотой ошибок [39, 40]. В свете практически полного отсутствия на рынке цефалоспоринов II поколения с антианаэробной активностью *ингибиторозащитные пенициллины* (ИЗП) – амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам являются хорошим выбором для рутинного проведения АБП в колоректальной хирургии. Эффективность этих препаратов была продемонстрирована в сравнительных исследованиях, причем во всех случаях при равной или более высокой эффективности ИЗП были наиболее удобны для дозирования и предпочтительны с точки зрения стоимости [41–45]. При наличии неблагоприятного аллергологического анамнеза пациента или в качестве «бюджетного» варианта АБП в колоректальной хирургии может выступать комбинация гентамицина с метронидазолом, при этом необходимо помнить о риске нейромышечной блокады и потенциально более низкой эффективности данной схемы.

Время, путь и кратность введения. Время введения дозы АБ должно обеспечивать необходимое условие создания высокой концентрации препарата в плазме и тканях к моментам разреза и закрытия раны [25, 46]. Только предоперационная АБП, т.е. введение препарата до разреза, например во время вводного наркоза, может обеспечить выполнение данного условия. В классических исследованиях показано, что введение препарата ранее чем за 2 часа до разреза и после закрытия операционной раны является неэффективным для предупреждения ИОХВ [47, 48].

Путь введения препарата – внутривенный, обычная терапевтическая доза АБ вводится струйно, что

обеспечивает быстрое создание эффективных концентраций в крови и тканях. Для некоторых препаратов приемлема только медленная внутривенная инфузия, в этом случае ее необходимо начать еще в предоперационной палате. При наличии ожирения у пациента (индекс массы тела > 30) рекомендуется увеличить дозу препарата вдвое.

Установлено, что необходимость введения дополнительной дозы препарата появляется в случае, если длительность вмешательства превышает $T_{1/2}$ АБ в 2–3 раза [25, 46]. Это означает, что для большинства АБ, используемых с целью профилактики, такая необходимость возникает при длительности операции более 3 часов, что не редкость в колоректальной хирургии. По нашим наблюдениям, в стационарах Смоленской области в 2006 г. длительность подобных вмешательств составила $157,3 \pm 55,8$ мин, а время от введения препарата до момента разреза – $13,9 \pm 8,4$ мин, что обязывает быть готовым к возможному проведению интраоперационной профилактики [49].

Длительность профилактического назначения антибиотиков. Большинство исследователей соглашаются с тем, что АБП в абдоминальной хирургии должна быть прекращена через 24 ч после закрытия раны. Более длительное «псевдопрофилактическое» курсовое назначение АБ в послеоперационном периоде не влияет на частоту развития ИОХВ, кроме того, несет риск развития микробной резистентности и серьезных НЛЯ [50–58].

Режимы АБП

В 2004 г. на основании результатов многоцентрового исследования периоперационного использования АБ в хирургических стационарах России, с учетом данных по чувствительности возбудителей ИОХВ и наличия лекарственных средств на рынке, были разработаны рекомендации Министерства здравоохранения РФ, отраженные в пособии для врачей по периоперационной АБП в абдоминальной хирургии [16, 59]. Предложенные режимы должны являться базовыми для разработки рекомендаций по проведению процедуры АБП в реальных условиях на местах с учетом локальной картины резистентности микроорганизмов и особенностей лекарственного обеспечения стационаров (табл. 1).

Перспективы АБП в колоректальной хирургии

Неудовлетворительно высокая частота развития ИОХВ после колоректальных операций, выявленная в ряде наблюдений, заставляет исследователей искать новые пути решения проблемы, самым перспективным из которых является предложение

Таблица 1. Режимы АБП при колоректальных операциях ([59], с дополнениями)

Вид операции	Препараты	Доза для взрослого
Плановые операции (допустимо использование пероральной или парентеральной схемы по отдельности или одновременно)	Внутрь*: канамицин	1,0 г
	+	
	эритромицин**	1,0 г
При аллергии на бета-лактамы	Парентерально: амоксциллин/клавуланат	1,2 г, в/в
	амоксциллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Экстренные операции	Пероральная АБП (см. выше) или альтернативная схема (гентамицин + метронидазол)	
	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
При аллергии на бета-лактамы	Амоксициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
	Гентамицин***	0,08 г в/в
	+	
	метронидазол	0,5 г, в/в

Примечание:

* использование только пероральной профилактики менее эффективно;

** проводится короткий курс деконтаминации после соответствующей диеты и очистительных клизм:

канамицин (гентамицин) и эритромицин по 1,0 г в 13:00, 14:00 и 23:00 за день до операции и в 8:00 – в день операции;

*** может вызвать нейромышечную блокаду.

Таблица 2. Частота ИОХВ в группах сравнения [14]

Локализация ИОХВ	Эртапенем (n=451) n (%)	Цефотетан (n=450) n (%)	Различие в % (95% ДИ*)
Инфекция разреза поверхностная	56 (12,3)	81 (17,9)	5,6 (10,3–0,9)
Инфекция разреза глубокая	15 (3,3)	23 (5,1)	1,8 (4,6–0,8)
Орган/полости	7 (1,5)	14 (3,2)	1,7 (3,9–0,4)
Всего ...	78 (17,1)	118 (26,2)	9,1 (14,4–3,7)

Примечание:

* ДИ – доверительный интервал

по использованию новых АБ, максимально удовлетворяющих требованиям к «идеальному препарату». Возбудители ИОХВ в данной анатомической области отличаются крайним многообразием, что диктует необходимость использования в данной ситуации препаратов со столь широким спектром активности. Длительность колоректальных операций обязывает к повторному введению препарата с коротким $T_{1/2}$ (например, ИЗП) интраоперационно, что неудобно и не всегда может адекватно контролироваться медицинским персоналом. Вызывает беспокойство и рост резистентности энтеробактерий к ИЗП, достигающей 20–38,5% [60, 61].

Сравнительное исследование нового карбапенема – эртапенема было недавно проведено в США по новым показаниям: профилактическое применение при плановых колоректальных вмешательствах, при этом было убедительно показано его превосходство над классическим режимом использования цефотетана (табл. 2) [14]. Столь существенный раз-

рыв в частоте ИОХВ авторы объясняют в том числе и высоким уровнем резистентности выделенных возбудителей к цефотетану (66,7% против 16,3% в группе эртапенема).

Действительно, до этого момента эртапенем прекрасно себя зарекомендовал в сравнительных исследованиях по оценке эффективности терапии осложненных интраабдоминальных инфекций [62–65]. Последнее обусловлено широким спектром антибактериальной активности эртапенема и его устойчивостью к действию бета-лактамаз расширенного спектра. Резистентность грамотрицательных микроорганизмов и анаэробов к препарату не превышает 1%, а среди метициллиночувствительных штаммов золотистого стафилококка устойчивость отмечена лишь в 0,4% случаев [66–69]. Интересно отметить, что природная низкая *in vitro* чувствительность синегнойной палочки и энтерококков к эртапенему, как было установлено, не влияла на клинический исход эмпирической

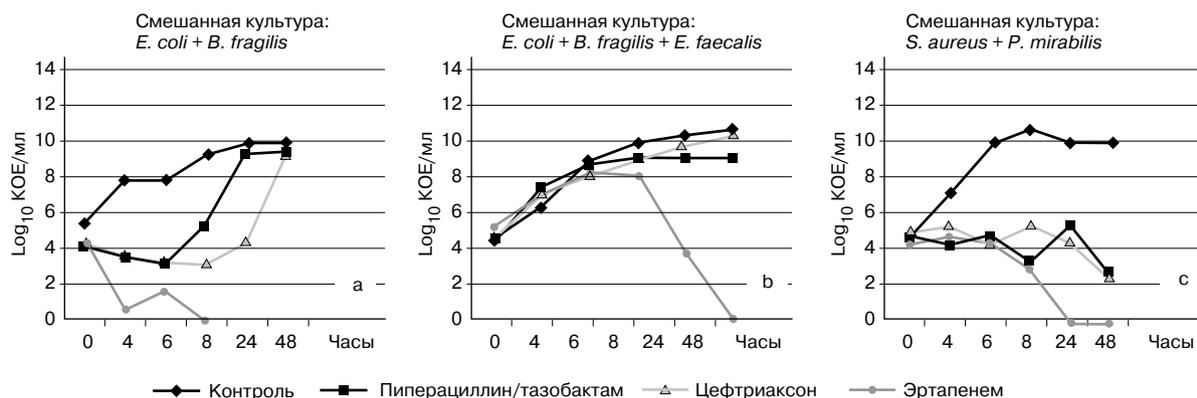


Рис. 1. Кривые бактерицидного действия в зависимости от времени для эртапенема и препаратов сравнения против смешанных культур. КОЕ – колониобразующие единицы [70].

монотерапии осложненных интраабдоминальных инфекций при выделении данных возбудителей в ассоциации с другими микроорганизмами [62]. Высокая клиническая эффективность обусловлена более мощной, быстрой и продолжительной бактерицидной активностью эртапенема (по сравнению с пиперациллином/тазобактамом и цефтриаксоном) против как отдельных штаммов возбудителей

интраабдоминальных инфекций, так и их ассоциаций, что было подтверждено в исследованиях *in vitro* (рис. 1) [70].

После однократной 30-минутной внутривенной инфузии эртапенем сохраняет высокие плазменные концентрации, превышающие во много раз минимальные подавляющие концентрации (МПК) для большинства возбудителей внебольничных инфекций в течение 24 ч [71]. Несмотря

на высокую степень связывания с белками плазмы (~84–96%), препарат способен создавать высокие концентрации и в тканях органов брюшной полости, причем наибольшие концентрации в тканях и отношении последних к плазме отмечены именно для толстого кишечника. Через 6 ч (т. е. через 25% интервала дозирования) концентрация препарата в тканях ободочной кишки еще в несколько раз выше МПК для большинства возбудителей интраабдоминальных инфекций, что наряду с длительным $T_{1/2}$ (3,8–4,4 ч) предполагает его однократное использование даже при чрезвычайно длительных вмешательствах [71–73].

Необходимо отметить, что использование эртапенема для профилактики ИОХВ в колоректальной хирургии подверглось определенной критике авторитетных специалистов в области инфекционного контроля. Основным доводом «против» является селективное давление и

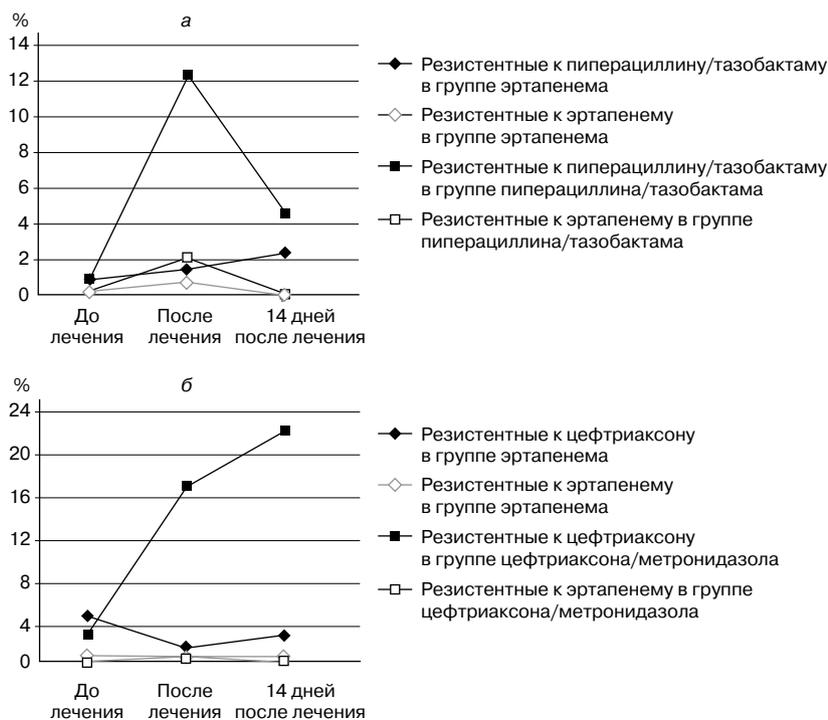


Рис. 2. Частота выделения резистентных энтеробактерий до и после терапии осложненных интраабдоминальных инфекций [77].

По оси ординат – количество больных, %

а – пациенты, получавшие эртапенем, при сравнении с пациентами, получавшими пиперациллин/тазобактам;

б – пациенты, получавшие эртапенем, при сравнении с пациентами, получавшими цефтриаксон/метронидазол

риск развития резистентности у патогенов при более широком применении карбапенемов, что лишит человечество пока еще эффективного для лечения большинства бактериальных инфекций класса антимикробных препаратов [74, 75]. Столь серьезные опасения кажутся нам вполне оправданными, но для решения вопроса о возможности такого использования препарата нужно учитывать и другие факторы. Во-первых, эртапенем рекомендуется применять для терапии инфекций внебольничного происхождения, в то время как послеоперационные раневые и полостные инфекционные осложнения по праву относят к нозокомиальным, в структуре возбудителей которых могут присутствовать такие природно устойчивые к эртапенему микроорганизмы, как энтерококки или синегнойная палочка [76]. Во-вторых, в ряде исследований было показано, что лечение осложненных интраабдоминальных инфекций эртапенемом сопровождается меньшей частотой появления резистентных энтеробактерий (0,6–2,6%), чем это наблюдается при применении пиперациллина/тазобактама (12,2%) или комбинации цефтриаксона с метронидазолом (17,1% для цефтриаксона) (рис. 2). Появление энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, и увеличение их числа также было отмечено в группе пациентов, получавших препараты сравнения, и не было отмечено у пациентов группы эртапенема. Исследователи полагают, что низкая частота выявления резистентных грамотрицательных микроорганизмов свидетельствует о невысокой вероятности селекции резистентности к карбапенемам даже при широком использовании эртапенема [78, 77].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что эффективное применение эртапенема для профилактики ИОХВ в колоректальной хирургии имеет серьезные предпосылки, заключающиеся в адекватном спектре активности препарата, в способности создавать терапевтические концентрации в тканях и в периоде полувыведения ($T_{1/2}$), позволяющем ограничиться однократной инфузией препарата перед длительной операцией.

Таким образом, в настоящее время для широкого и повседневного использования с целью АБП

в колоректальной хирургии могут быть рекомендованы ИЗП, однако в отдельных случаях, таких как длительное пребывание больного в стационаре перед операцией и колонизация его кишечника нозокомиальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, а также предполагаемая длительность хирургического вмешательства более 3–4 ч на фоне отсутствия в отделении протокола АБП (то есть когда отсутствует уверенность в адекватности проведения процедуры), имеются предпосылки для предпочтительного использования с профилактической целью именно эртапенема. Немаловажный экономический вопрос также не окажется столь острым при оценке прямых и непрямых затрат, связанных с АБП при длительных вмешательствах, когда необходимо, с одной стороны, контролировать сам факт повторного введения ИЗП, а с другой стороны, учитывать стоимость второй дозы препарата или расходы по лечению ИОХВ в случае неадекватно проведенной АБП.

Заключение

В начале 90-х годов прошлого века хирургическая общественность в России познакомилась с новым подходом к АБП послеоперационных раневых и полостных инфекционных осложнений. С тех пор отечественные исследователи, основываясь на мировом опыте и проводя собственные изыскания, сделали немало для популяризации и оптимизации процедуры АБП [79–81]. Основные усилия были направлены на внедрение рациональных принципов проведения АБП в практику и пропаганду профилактики ИОХВ вместо обязательного курсового «псевдопрофилактического» назначения АБ хирургическим пациентам в послеоперационном периоде [23, 59, 82–85].

Полагаем, что и в будущем основные принципы АБП (показания для АБП, выбор, время и кратность введения препарата, длительность АБП) останутся неизменными. Единственной ключевой переменной в уравнении АБП всегда будет оставаться препарат, что обусловлено меняющейся картиной микробного пейзажа ИОХВ и проблемой антибактериальной резистентности возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений.

Литература

1. Cruse P.J., Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980; 60:27-40.
2. Woods R.K., Dellinger E.P. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician* 1998; 57:2731-40.
3. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:247-80.
4. Burke J.P. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348:651-6.

5. Solomkin J.S. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med* 2001; 29(4):97-9.
6. Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L., et al. The impact of surgical-site infection in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:725-30.
7. Gorbach S.L., Condon R.E., Conte J.E., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1):313-38.
8. Burton R.C. Postoperative wound infections in colon and rectal surgery. *Br J Surg* 1973; 60:363-8.
9. Kaiser A.B., Herrington J.L., Jacobs J.K., et al. Cefoxitin versus erythromycin, neomycin and cefazolin in colorectal operations. Importance of the duration of the surgical procedures. *Ann Surg* 1983; 198:525-30.
10. Clarke J.S., Condon R.E., Bartlett J.G., et al. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1977; 186(3):251-9.
11. Baum M.L., Anish D.S., Chalmers T.C., et al. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981; 305:795-9.
12. Smith R.L., Bohl J.K., McElearney S.T., et al. Wound infection after elective colorectal resections. *Ann Surg* 2004; 239:599-607.
13. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J., et al. CDC definitions of nosocomial surgical infection: analyses to evaluate false-positive diagnoses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(12):712-6.
14. Itani K.M.F., Wilson S.E., Awad S.S., et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006; 355:2640-51.
15. Brown S.M., Eremin S.R., Shlyapnikov S.A., et al. Prospective surveillance for surgical site infections in St. Petersburg, Russian federation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:319-25.
16. Беденков А.В., Базаров А.С., Страчунский Л.С. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:12.
17. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П., и др. Влияние инфекций области хирургического вмешательства на длительность госпитализации пациентов хирургических отделений многопрофильных стационаров. *Альманах клинической медицины* 2007; 16:158-64.
18. Quality of care - what is it? *N Engl J Med* 1996; 335:891-4.
19. Measuring quality of care. *N Engl J Med* 1996; 335:966-70.
20. Weingarten S. Assessing and improving quality of care. In: Williams S.J., Torrens P.R., editors. *Introduction to health care*. Thomson Learning; 2002:373-91.
21. Pronovost P.J., Nolan T., Zeger S., et al. How can clinicians measure safety and quality in acute care? *Lancet* 2004; 363:1061-7.
22. Jencks S.F., Guerdon T., Burwen D.R., et al. Quality of medical care delivered to medicare beneficiaries. *JAMA* 2000; 284:1670-6.
23. Политика применения антибиотиков в хирургии 2003. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:302-17.
24. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Sys. Pharm* 1999; 56:1839-88.
25. Dellinger E.P., Gross P.A., Barrett T.L., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994; 18:422-7.
26. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями и мерах по их предупреждению. Решение коллегии МЗ РФ от 26.11.2002 г. №16. *Дезинфекц. дело* 2003; 1:65.
27. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. и др. Особенности эпидемиологии и эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2006; 4:22-6.
28. Pons-Busom M., Aguas-Compaired M., Delas J., Eguileor-Partearroyo B. Compliance with local guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:308-12.
29. Gindre S., Carles M., Aknouch N., et al. Antimicrobial prophylaxis in surgical procedures: assessment of the guidelines application and validation of antibiotic prophylaxis kits. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23:116-23.
30. Van Kasteren M.E.E., Kullberg B.J., Boer A.S., Mintjes-de Groot J., Gyssens I.C. Adherence to hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1389-96.
31. Silver A., Eichorn A., Kral J. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. *Am J Surg* 1996; 171:548-52.
32. Finkelstein R., Reinhertz G., Embom A. Surveillance of the use of antibiotic prophylaxis in surgery. *Isr J Med Sci* 1996; 32:1093-7.
33. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2:20-7.
34. Stellato T., Danziger L., Gordon N., et al. Antibiotics in elective colon surgery: a randomized trial of oral, systemic, and oral/systemic antibiotics for prophylaxis. *Am Surg* 1990; 56:251-4.
35. Petrelli N., Contre D.C., Herrera L., et al. A prospective randomized trial of perioperative prophylactic cefamandole in elective colorectal surgery for malignancy. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:427-9.
36. Kling P.A., Dahlgren S., Oral prophylaxis with neomycin and erythromycin in colorectal surgery; more proof for efficacy than failure. *Arch Surg* 1989; 124:705-7.
37. Song F., Glenny A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998; 85:1232-41.
38. Gyssens I.C. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs* 1999; 57:175-85.
39. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN. ULR: <http://www.sign.ac.uk>

40. Wenzel R.P. Preoperative antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1992; 326:337-9.
41. Tonelli F, Mazzei T, Novelli A, et al. Italian Cooperative Group. Amoxicillin/clavulanic acid versus cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial. *J Chemother* 2002; 14(4):366-72.
42. Arnaud J.P., Bellissant E., Boissel P., Carlet J. et al. 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; 22(A):23-32.
43. Mosimann F, Cornu P, N'Ziya Z. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *Hosp Infect* 1997; 37(1):55-64.
44. Wilson A.P., Shrimpton S., Jaderberg M. A meta-analysis of the use of amoxicillin/clavulanic acid in surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 1992; 22(A):9-21.
45. Davey P.G., Parker S.E., Crombie I.K., et al. The cost effectiveness of amoxicillin/clavulanic acid as antibacterial prophylaxis in abdominal and gynaecological surgery. *Pharmacoeconomics* 1995; 7(4):347-56.
46. Zelenitsky S.A., Ariano R.E., Harding G.K.M., Silverman R.E. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3026-30.
47. Burke J. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-8.
48. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., Horn S.D., Menlove R.L., Burke J.P. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:337-9.
49. Голуб А.В. Показатели качества и пути улучшения антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии. Дисс. канд. мед. наук. Смоленск: 2006. 110 с.
50. Bates T., Roberts J.V., Smith K., German K.A. A randomized trial of one versus three doses of augmentin as wound prophylaxis in at risk abdominal surgery. *Postgrad Med J* 1992; 68:811-6.
51. Harbarth S., Samore M.H., Lichtenberg D., Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101:2916-21.
52. Juul P., Klaaborg K.E., Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:526-8.
53. Meijer W.S., Schmitz P.I. Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. Galant Trial Study Group. *Br J Surg* 1993; 80:917-21.
54. Bozorgzadeh A., Pizzi W.F., Barie P.S., et al. The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999; 177:125-31.
55. Eggimann P., Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120:2059-93.
56. Hecker M.T., Aron D.C., Patel N.P., et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003; 163:972-8.
57. Jimenez J.C., Wilson S.E. Prophylaxis of infection for elective colorectal surgery. *Surg Infect* 2003; 4:273-80.
58. Kirton O.C., O'Neill P.A., Kestner M., Tortella B.J. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000; 49:822-32.
59. В.Д. Федоров, В.Г. Плешков, Л.С. Страчунский. Периперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 6:186-92.
60. Gerckens L., Motyl M., Mixon L., et al. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against clinical isolates of enterobacteriaceae. Proceedings of 13th ECCMID, Glasgow, UK, 2003. Abstr. #P786.
61. Pelak B.A., Woods G.L., Teppler H., et al. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patient with complicated intra-abdominal infections. *J Chemother* 2002; 14:227-33.
62. Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *An Surg* 2003; 237:235-45.
63. Yellin A.E., Hassett J.M., Fernandes A., et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:165-73.
64. Dela Pena A.S., Asperger W., Köckerling F., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for the treatment on intra-abdominal infections requiring surgical interventions (OASIS-1): results of prospective, randomized, open-label study. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1686.
65. Teppler H., Gesser R., Meibohm A., et al. Ertapenem once a day is highly effective for treatment of generalized peritonitis. Proceedings of 13th ECCMID, Glasgow, UK, 2003. Abstr. #P781.
66. Mixson L., Shungu D., Motyl M., et al. Comparative *in vitro* activities of ertapenem against aerobic and anaerobic bacteria from Europe. Proceedings of 13th ECCMID, Glasgow, UK, 2003. Abstr. #P784.
67. Citron D.M., Mixson L., Goldstein E.C.L., et al. *In vitro* activities of ertapenem and other agents against clinical isolates of anaerobes. Proceedings of 13th ECCMID, Glasgow, UK, 2003. Abstr. #P780.
68. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolates from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
69. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-7.

70. Borbone S., Cascone C., Santagati M., et al. Bactericidal activity of ertapenem against major intra-abdominal pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:396-401.
71. Majumdar A.K., Musson D.G., Birk K.L., et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3506-11.
72. Wittau M., Wagner E., Kaever V., et al. Intraabdominal tissue concentration of ertapenem. *J Antimicrob Chemoter* 2006; 57:312-6.
73. Friedland I., Mixson L.A., Majumdar A., et al. *In vitro* activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14:483-91.
74. Sexton D. Carbapenems for surgical prophylaxis? *N Engl J Med* 2006; 355:2693-5.
75. Antimicrobial prophylaxis for surgery. Treatment Guidelines from the medical. *Letter* 2006; 4:83-8.
76. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996. *Am J Infect Control* 1996; 24: 380-8.
77. DiNubile M.J., Friedland I., Chan C.Y., et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:443-9.
78. DiNubile M.J., Chow J.W., Satishchandran V., et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49:3217-21.
79. Беденков А.В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2003. 22 с.
80. Муконин А.А. Оптимизация режимов периоперационной антибиотикопрофилактики. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2000. 23 с.
81. Розенсон О.Л. Фармакоэкономическая оптимизация применения антибиотиков в хирургии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2000. 22 с.
82. Забросаев В.С., Зузова А.П., Антропов В.К. Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика в хирургии. Методические рекомендации. Смоленск.: СГМИ; 1994. с. 14-25.
83. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2002. с. 276-8.
84. Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Антибиотикопрофилактика в хирургии: взгляд клинического фармаколога. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. М.: Универсум публишинг; 1997. с. 12-21.
85. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес; 2002. с. 395-404.