

Е.В. Елисеева, Ю.И. Гайнуллина, М.В. Матвейчук

**ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ НЕОСЛОЖНЕННОМ АППЕНДИЦИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет (Владивосток)

*Предупреждение инфекций области хирургического вмешательства при оперативном лечении острого аппендицита является приоритетным направлением улучшения качества хирургической помощи. Важную роль в решении данной проблемы играет рациональная антибиотикопрофилактика (АБП). В то же время на сегодняшний день не существует единого протокола АБП при данной патологии. В данном обзоре отражены современные представления о тактике периоперационной АБП при остром аппендиците, изложены результаты мета-анализов, рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, фармакоэкономических исследований эффективности различных схем периоперационной АБП. Показано, что фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования должны проводиться с целью установления региональных особенностей, комплексно и отдельно от анализа, проводимого для других оперативных вмешательств на органах брюшной полости.*

**Ключевые слова:** острый аппендицит, периоперационная антибиотикопрофилактика

**DISCUSSION ABOUT ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS FOR NOT COMPLICATED ACUTE APPENDICITIS (LITERATURE REVIEW)**

E. V. Eliseyeva, U. I. Gainullina, M. V. Matveichuk

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

*At the same time for today there is no uniform report of antibiotic prophylaxis for acute appendicitis. In this review modern representations about tactics perioperatively antibiotic prophylaxis are reflected for acute appendicitis, results of meta-analyses, randomized, blind, placebo-controllable studies, pharmaco-economic researches of efficiency of various schemes perioperatively antibiotic prophylaxis are stated. It is shown, that pharmaco-epidemiology and pharmaco-economic researches should be spend with the purpose of an establishment of regional features, in a complex and separately from the analysis spent for other operative interventions on abdominal surgery.*

**Key words:** acute appendicitis, perioperatively antibiotic prophylaxis

Предупреждение инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) при оперативном лечении по поводу острого аппендицита является важным направлением в улучшении качества лечения в неотложной абдоминальной хирургии. Важную роль в решении данной проблемы играет рациональная антибиотикопрофилактика (АБП) [19, 24, 28]. Целесообразность АБП при остром аппендиците не вызывает сомнений [6]. Тем не менее, пока не существует универсального алгоритма применения антибиотика для АБП. Имеется более десятка различных схем периоперационной АБП при остром аппендиците [3, 5, 8–11, 16, 20, 23]. Столь разноречивая информация, возможно, связана с наличием большого количества факторов риска, влияющих на развитие ИОХВ. Антибактериальные препараты являются специфической группой лекарственных средств, в отношении которых должен действовать принцип «минимальной достаточности» [2]. Оптимизация применения антибиотикопрофилактики должна носить интегративный характер.

По данным NNIS, ИОХВ является наиболее часто регистрируемой нозокомиальной инфекцией [26]. Следует отметить, что в имеющихся на сегодняшний день публикациях налицо огромный разброс показателей частоты возникновения ИОХВ [14, 22]. Подобное несоответствие может быть обусловлено несколькими причинами:

1. Различиями в дизайне проводимых исследований (проспективное или ретроспективное) [22].

2. Отсутствием стандартизированного подхода к определению случая ИОХВ. Так, наиболее известными стандартными критериями ИОХВ являются определения случая ИОХВ, разработанного NNIS, согласно которым ИОХВ подразделяется на 2 группы: инфекции хирургического разреза и инфекции органа [11, 19, 25].

3. Недостатками системы стратификации риска ИОХВ у хирургических больных.

Для стратификации первоначально операции разделялись по классу раны на чистые, условно-чистые, контаминированные и грязные [3, 26].

Помимо определения класса операционной раны, необходим учет факторов возникновения ИОХВ, связанных с состоянием больного (сахарный диабет, ожирение и т.д.), с оперативной техникой (избыточное применение электрокоагуляции, продолжительность операции и т.д.) и условиями проведения операции.

Эти факторы риска были обобщены и представлены в руководстве по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства (NISRAS, 1999). Но оставалось неясным, какие из них являются наиболее значимыми [26].

Поэтому в программе исследования эффективности контроля за нозокомиальными инфекциями

ми (SENIC) была разработана новая классификация, основанная на оценке факторов риска развития ИОХВ у пациента, а не на степени контаминации операционной раны. Этот принцип положил начало системе индексирования по множеству факторов. Индекс SENIC предсказывал риск возникновения ИОХВ вдвое лучше, чем принадлежность к определенному классу раны, и включал в себя четыре переменные (фактора):

- операции на органах брюшной полости;
- длительность операции более 2 часов;
- контаминированная и грязная операция;
- наличие у пациента 3-х и более сопутствующих заболеваний [25, 26].

В указанном исследовании у пациентов без факторов риска частота ИОХВ оказалась низкой (1 %), при наличии одного фактора риска — умеренной (3,6 %), при наличии двух и более факторов риска — высокой (8,9—27 %). В 1991 г. специалисты национальной системы надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS) пересмотрели факторы риска и представили их следующим образом:

1. «Контаминированные» или «грязные» раны.
2. Высокий операционный риск, составляющий 3 и более баллов по шкале оценки операционно-анестезиологического риска, разработанной Американским обществом анестезиологов (ASA).
3. Продолжительность операции выше 75 перцентиля для данного хирургического вмешательства [19, 25].

Индекс риска NNIS может принимать значения от 0 (операция низкого риска) до 3 (операция высокого риска) и с высокой степенью вероятности предсказывает риск развития ИОХВ после большинства видов хирургических вмешательств [4]. Так, по данным Национальной системы контроля за нозокомиальными инфекциями (NNIS), в США за 1992—2002 гг. частота ИОХВ после аппендэктомии варьировала в среднем от 1,40 % для операций с индексом риска NNIS = 0, до 4,83 % при NNIS = 2, достигая в отдельных больницах 7,87 % и более [26]. Ясно, что для решения проблемы сопоставимости эпидемиологических данных о пациентах с ИОХВ необходимо было разрабатывать способы стратификации показателей по факторам риска. При этом индексы риска можно использовать как для популяционной оценки риска, так и индивидуальной [2]. Вероятно, такая оценка будет обладать лучшими прогностическими способностями.

4. «Гипорегистрация» ИОХВ из-за опасения административных выводов с «занижением» ее частоты в 10—100 раз [2]. Проведение же корректного анализа частоты возникновения раневых инфекций Н.Н. Каншиным с соавт. (1991), продемонстрировало удручающие результаты. Авторы изучили частоту раневых осложнений у 236 больных, оперированных по поводу острого аппендицита в г. Зеленограде. Общая частота госпитальных раневых осложнений составила — 22,4 %. В постгоспитальном периоде нагноения ран дополнительно отмечены еще у 23,3 % больных после аппендэктомии. Данное исследование продемон-

стрировало клиническую и фармакоэкономическую значимость проблемы ИОХВ при оперативном лечении по поводу острого аппендицита, но сложно автоматически переносить результаты, полученные Каншиным на нашу сегодняшнюю действительность (изменение стандартов длительности госпитализации, применение современных шовных материалов, общего обезболивания и т.д.).

До недавнего времени считалось, что острый аппендицит вызывается стафилококком, стрептококком и, реже, другими возбудителями гнойной инфекции. В последние годы стали известны достоверные факты возникновения острого аппендицита вследствие специфических инфекционных заболеваний — сальмонеллеза, дизентерии, псевдотуберкулеза, иерсиниоза [12, 25]. При этом острый аппендицит является важной причиной абдоминального сепсиса [21].

Существует высокая статистическая вероятность присоединения определенного микробного патогена в зависимости от места и характера операции. Микрофлора, выделяемая из посевов выпота брюшной полости при остром аппендиците, представлена: *Stapilococcus epidermidis*, *Stapilococcus aureus*, *Streptococcus equines*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* [8]. Чаще всего при остром аппендиците высевается *Escherichia coli* и анаэробные микроорганизмы [9, 10]. Мамчич с соавт. (1998) [18] обследовал 362 больных с острым аппендицитом. Выявлена высокая частота аэробно-анаэробных микробных ассоциаций и значительная идентичность микрофлоры аппендикса и экссудата из брюшной полости, что свидетельствует о ведущей роли эндогенных микроорганизмов в этиологии и патогенезе острого аппендицита и перитонита, т.е. об аутоинфекции [16].

Анаэробная флора, выделяемая при остром аппендиците, может быть умеренно устойчива к метронидазолу и чувствительна к имипенему, клиндамицину и тикарциллину/клавуланату. Кишечная палочка и стафилококк, кроме того, имеют различные уровни устойчивости в различных регионах. Там, где есть возбудитель, возникает логичный вопрос о применении АМП. В литературе дискутируются вопросы не о том, нужен ли антибиотик вообще, а какой антибиотик следует применять и в каком режиме с точки зрения максимальной клинической эффективности и фармакоэкономической обоснованности [9, 13]. При этом вопросы АБП при остром аппендиците остаются спорными.

Предметом споров служит роль антибиотикопрофилактики в борьбе с раневой инфекцией. Это ведет к ее переоценке как универсального мероприятия, способного полностью предотвратить раневые инфекции. Утверждение, что «антибиотикопрофилактика при остром аппендиците обладает 100 % эффективностью в плане предупреждения ИОХВ», по-видимому, лишено основания. По мнению большинства авторов, профилактическое назначение антибиотиков при определенных ситуациях снижает частоту послеоперационных осложнений с 40—20 % до 9,3—5—1,5 %, но не до 0 % [7, 27].

Было установлено, что показатель «стоимость — эффективность» при профилактике раневых инфекций зависит от вероятности возникновения раневой инфекции. Стоимость профилактики возникновения одного случая ИОХВ увеличивается, если вероятность возникновения ИОХВ составляет менее 5 % [23]. Одним из методов оценки является расчет ЧБНЛ. Этот показатель равен 4 при трансуретральной биопсии простаты, 2 — при эндоскопической гастростомии, 13 — при аппендэктомии [23]. Если частота раневых инфекций составляет менее 1 — 5 %, то антибиотики уже не имеют большого значения в улучшении данного показателя [5, 11].

При оценке факторов риска возникновения ИОХВ именно для аппендицита некоторые авторы рекомендуют учитывать не пожилой возраст, а возраст старше 25 лет [27]. Они предлагают проводить АБП только в старшей возрастной группе. Однако исследование, проведенное Lee et al. (2000) показало, что критическим может быть возраст 60 лет [11].

Неясна роль лапароскопической аппендэктомии как фактора риска возникновения ИОХВ, другие авторы считают, что лапароскопическая аппендэктомия, наоборот, коррелирует с уменьшением частоты ИОХВ [15]. А целый ряд авторов высказывает опасения, что на фоне снижения общей частоты ИОХВ при малоинвазивных вмешательствах риск возникновения интраабдоминальных абсцессов не снижается, а даже повышается. Причина расхождения мнений состоит в методических дефектах организации исследований [2].

Техника оперативного вмешательства может быть причиной, повышающей вероятность развития ИОХВ после аппендэктомии. Есть исследования, подтверждающие, что простой лигатурный способ закрытия культи отростка сопровождается меньшим количеством осложнений, что также необходимо учитывать при проведении АБП и решении вопроса о послеоперационной антибиотикотерапии [6].

Разные виды острого аппендицита могут сопровождаться разной степенью риска возникновения ИОХВ. Проспективное исследование неперфоративного аппендицита, проведенное Browder et al. (1989) с использованием логистической регрессии факторов риска показало, что вероятность возникновения ИОХВ при аппендэктомии зависит от антибиотикопрофилактики, и он выше в четыре раза при гангренозном аппендиците [8]. Однако в работе не анализировались виды флегмонозного аппендицита (с выпотом, без выпота), не учитывалось расположение отростка и сопутствующая патология.

Длительная госпитализация до операции как фактор риска очень важен [26]. Вероятно, это связано с воздействием на резистентность организма окружающей среды стационара. Однако при оперативном лечении по поводу острого аппендицита большинство пациентов оперируются в течение нескольких десятков минут, реже в течение нескольких часов с момента поступления.

Выбор антибактериального препарата может зависеть от чувствительности флоры в разных регионах. Анаэробная флора, выделяемая при ост-

ром аппендиците, может быть умеренно устойчива к метронидазолу, и чувствительна к имипенему, клиндамицину и тикарциллину/клавуланату [24]. В других регионах и стационарах устойчивость этих проблемных возбудителей может быть иной. В такой ситуации появляется множество рекомендаций, «протоколов ведения», обосновывающих выбор того или иного антибиотика для периоперационной АБП при остром аппендиците.

Спорным остается вопрос о продолжительности АБП [11]. Одни авторы рекомендуют повторное введение АМП после оперативного вмешательства по поводу острого неосложненного аппендицита [29], другие — однократное введение [20, 36], третьи вообще советуют воздерживаться от АБП при остром неосложненном аппендиците [25, 10].

Разумеется, вопрос о длительности АБП на сегодняшний день решается однозначно в пользу коротких курсов, обеспечивающих максимальную концентрацию антибактериального препарата в зоне оперативного вмешательства на весь период его проведения, и подавляющих основные этиологические агенты инфекционных осложнений [18].

При выборе антибиотиков для проведения профилактики сталкиваются два направления, которые условно можно назвать «консервативным» и «инновационным» [18]. Представители инновационного направления, апеллируя к недостаточной эффективности консервативных схем, изучают и внедряют в практику интраоперационной АБП препараты с широким спектром и высоким уровнем антибактериальной активности (тиенам, цефепим). При этом в некоторых ситуациях дизайн исследований не выдерживает никакой критики [17].

Сторонники консервативного направления считают, что этиология послеоперационных осложнений в большинстве случаев вполне предсказуема и связана с собственной микрофлорой пациента, а вероятность наличия у потенциальных возбудителей приобретенной устойчивости крайне низка [16]. Это позволяет при проведении АБП ограничиваться цефалоспорином 1 — 2 поколения [20], комбинируя их с антианаэробными препаратами. Вместо комбинированной АБП применяют ингибиторзащищенные пенициллины, обладающие высокой антианаэробной активностью [17, 26].

При выборе АМП для проведения периоперационной АБП одни авторы рекомендуют учитывать:

- взаимодействие АМП со средствами для наркоза, в частности, с миорелаксантами (аминогликозиды, линкозамиды) [13]. Но при оперативном лечении по поводу острого аппендицита релаксация с использованием миорелаксантов применяется крайне редко, и многими авторами они используются [15]. Seco et al. (1990) в качестве препарата для периоперационной АБП оценивал применение клиндамицина, отмечено снижение ИОХВ до 4 %. В.А. Abdel-Lah et al. (1989) использовали гентамицин и линкозамиды с хорошими результатами [28]. Кроме того, эффект неблагоприятного взаимодействия с аминогликозидами описан при передозировке «ранних» аминогликози-

дов (стрептомицин, канамицин), вводимых внутривенно [23];

- у используемого АМП не должен быть короткий период полувыведения (плохо подходят такие препараты как пенициллин с коротким периодом полувыведения) [19], но продолжительность операции по поводу острого неосложненного аппендицита редко превышает 60 минут;

- рекомендуемые для периперационной АБП острого аппендицита препараты — цефалоспорины третьего поколения с улучшенной антиаэробной активностью (цефотетан, цефметазол) пока не доступны на Российском рынке [23].

Исследователи сравнивали разные препараты в качестве средств периперационной антибиотикопрофилактики при остром аппендиците. Bourke et al. (1988) считают комбинацию цефотаксима + метронидазол более эффективной, чем пиперациллин [8]. Mufti et al. (1989) сравнивал у пациентов старше 12 лет эффективность одной дозы цефтриаксона с режимом метронидазол + ампициллин + гентамицин. Результаты были чуть лучше в группе цефтриаксона. G. Andersen et al. (2003) исследовали три режима периперационной АБП при различных операциях на органах брюшной полости, в том числе и при аппендиците. Одну дозу цефотаксима 1 г, тикарцилина/клавуланата 3,1 г или цефтриаксона 1 г. Частота возникновения ИОХВ была одинакова, поэтому фармакоэкономический анализ выполнялся методом минимизации затрат [21]. Foster et al. (1986) исследовали два режима периперационной АБП в двойном слепом испытании: ампициллин/сульбактам или цефотаксим + метронидазол на небольшой группе. Результаты оказались сопоставимы. Waueg et al. (1989) применяли цефокситин как профилактическое средство при аппендэктомии. Антибиотик оказался эффективен при всех формах аппендицита [22]. Pavan et al. (1992) провели сравнение стоимости и эффективности цефокситина и комбинации цефазолина с метронидазолом. Комбинация оказалась экономически выгодной.

Кроме того, нельзя ставить точку и в вопросе о применимости антибиотика в некоторых подгруппах пациентов и об их преимуществах перед плацебо. Winslow et al. (1983) использовал цефокситин у взрослых, сопоставимых по полу, возрасту [24]. В группе больных с профилактикой осложнений не было, в группе плацебо — 9,6 %. При проведении периперационной антибиотикопрофилактики экономия составила 84 \$ на одного пациента по сравнению с плацебо. Но в работе имелись ограничения по дизайну (антибиотик назначался не однократно, а три раза: перед операцией, через 6 и 12 часов после операции). Кроме того, имелись ограничения по способу проведения рандомизации (она производилась не методом случайных чисел, а по датам рождения). При проведении последующего метаанализа G. Andersen et al. (2003) оценили это исследование не очень высоко [21]. В исследовании Donovan et al. (1979), антибиотик был эффективнее плацебо. Работа проводилась в режиме одиночного слепого исследования. Неясно, было ли «ослеп-

ление» хирургов и их ассистентов. В данной работе анализировались все случаи аппендицита, в том числе и гангренозный, и перфоративный [21, 22].

Однако имеются исследования с другими выводами. Например, Giacomantonio et al. (1982) подвергают сомнению необходимость проведения периперационной антибиотикопрофилактики во всех случаях острого аппендицита (исследование было двойным слепым: цефмандол или плацебо, статистически достоверной разницы в частоте возникновения раневой инфекции не было). Данное исследование было проведено у пациентов с перфоративным аппендицитом. Gorecki et al. (2001) исследовал антибиотикопрофилактику у детей (как на стационарном, так и на амбулаторном этапе). После рандомизации больные были разделены на три группы: 31 ребенок не получал антибиотика, 41 — одну дозу (1 г цефтриаксона), 36 — пятидневный курс. Статистически достоверных различий между группами не было. Авторы пришли к выводу, что рутинное применение антибиотиков у детей не является необходимостью [10, 25].

Поэтому и был необходим метаанализ с одним только вопросом: антибиотик или плацебо?

G. Andersen et al. (2003) разработали протокол такого анализа по данному вопросу [20, 21]. В результате, обобщив 45 исследований (9576 больных), пришли к выводу, что антибиотик эффективнее плацебо. Авторы метаанализа в числе ограничений исследования отмечают, что не проводилось оценки влияния некоторых вмешивающихся факторов (выполнение аппендэктомии лапароскопическим методом). Расположение отростка, наличие или отсутствие выпота, возраст, вид обезболивания и сопутствующая патология не учитывались, так как это не являлось задачей этого исследования, хотя данную работу отличает высокий методологический уровень. Также не проводилась оценка эффективности различных препаратов [20, 21]. Авторы подчеркивают, что в некоторых подгруппах больных эффективность применения антибиотикопрофилактики является низкой. Кроме того, исследование Gorecki et al. (2001) не вошло в него (сбор данных для проведения этого метаанализа был завершен до публикации данного исследования) [25].

Поэтому в современных клинических рекомендациях предполагается, что вопрос о применении антибиотика может быть решен индивидуально у пациентов с низкой степенью риска [24]. Хотя в общей популяции пациентов (в том числе и с перфоративным и гангренозным аппендицитом) ее эффективность не вызывает сомнения [21, 22, 23, 27]. Вопрос лишь в фармакоэкономической эффективности различных схем [10].

В любом случае, при перфоративном виде острого аппендицита без наличия факторов риска ИОХВ вопрос о послеоперационном введении АМП не ставится. Кроме того, при спорах об фармакоэкономических преимуществах той или иной схемы АБП необходимо учитывать, что секундные преимущества от применения мощных схем АБП способны через какое-то время привести к

огромным потерям в связи с развитием антибиотикорезистентности [28].

В настоящее время анализ «полной стоимости заболевания для общества» является одним из приоритетных. Сущность подобных расчетов заключается в определении прямых затрат (расходов) определяемых как непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи [1]. Кроме прямых затрат, существенный вес имеют косвенные затраты, связанные с потерей трудоспособности пациентом из-за заболевания. Доля косвенных затрат может составлять наибольшую часть затрат у лиц в молодой возрастной группе населения. Кроме того, при анализе «общей стоимости заболевания для общества» трудно учесть клинические исходы и поэтому этот вид анализа зачастую малоприменим для оценки стоимости длительно текущих заболеваний, где важно качество жизни пациента. Но его использование правомерно при экономической оценке острых заболеваний при наличии ясных критериев оценки: конечной точки в виде выздоровления так как при неосложненной форме аппендицита летальность практически отсутствует [21]. И для таких фармакоэкономических исследований не обязателен двойной слепой протокол. В этом случае будет достаточно больших эпидемиологических исследований по типу «случай – контроль» [27].

Все эти моменты требуют выполнения фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа эффективности периоперационной АБП при остром аппендиците комплексно и отдельно от анализа, проводимого для других оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему (обзор литературы). Часть 1 / Б.Р. Гельфанд, В.Е. Бурневич, В.Е. Гиткович и др. // Вестн. интенсивной терапии. — 1996. — № 4. — С. 29–35.
2. Антибиотикопрофилактика имипенемом при абдоминальной гистерэктомии у онкологических больных / О.И. Карпов, И.Ю. Колесниченко, А.Х. Халиков и др. // [www.consilium-medicum.com/media/infektion/n3/68.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/n3/68.shtml).
3. Бадиков В.Д. Антибиотикопрофилактика хирургических инфекций / В.Д. Бадиков, Г.Н. Цыбуляк, И.П. Миннулин // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 95–101.
4. Белобородова Н.В. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса / Н.В. Белобородова, Е.Н. Бачинская // Анестезия и реаниматология. — 2000. — № 1. — С. 59–66.
5. Белобородова Н.В. Эффективность современных режимов антибиотикопрофилактики на основе цефалоспоринов второго поколения (Сравнительное исследование с фармакологическим и экономическим анализом) / Н.В. Белобородова, А.В. Бирюков // Дет. хирургия. — 1999. — № 4. — С. 6–9.
6. Гиссенс И.К. Оценка качества антимикробной химиотерапии / И.К. Гиссенс // Клинич. мик-

робиология и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 113–147.

7. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / В.К. Гостищев // Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — С. 2–11.
8. Данильченко О.А. Фармакоэкономическая оценка антибактериальной терапии природно-очаговых заболеваний Приморского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 14.00.25 / ВГМУ. — Владивосток, 2000. — 20 с.
9. Деллинджер Э.П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии / Э.П. Деллинджер // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 260–265.
10. Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах / В. Дюк. — СПб.: Питер, 1997. — 231 с.
11. Еремин С.Р. Актуальные проблемы эпидемиологии интраабдоминальных инфекций / С.Р. Еремин, Л.П. Зуева // Инфекции в хирургии. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 58–61.
12. Осложнения заживления раны после аппендэктомии. Медицинские и экономические аспекты / Н.Н. Каншин, А.В. Воленко, К.А. Файнберги и соавт. // Хирургия. — 1991. — № 3. — С. 119–123.
13. Острый аппендицит / Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К. и др. — М.: МЕДПРАКТИКА, 2002. — 244 с.
14. Оценка эффективности использования споробактерина в профилактике и лечении / Н.И. Слепых, А.А. Третьяков, А.А. Стадников и др. // Вестн. хирургии. — 2003. — Т. 162, № 1. — С. 65–69.
15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии / В.Д. Федоров, В.Г. Плешков, Л.С. Страчунский и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 186–192.
16. Сравнение прямых медицинских затрат при использовании антимикробных препаратов для лечения инфекций нижних дыхательных путей / В.А. Вострикова, Л.В. Судакова, Е.А. Коробченко и др. // X Национального конгресса «Человек и лекарство» 7–11 апреля 2003, Москва: Тез. докл. — М., 2003. — С. 15.
17. Страчунский Л.С. Антибиотикопрофилактика в хирургии: взгляд клинического фармаколога / Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов // Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. — М., 1997. — С. 12–21.
18. Ушкалова Е.А. Составление формулярного списка антибактериальных препаратов для отделений хирургического профиля городской больницы / Е.А. Ушкалова, Т.В. Котлукова // X Национального конгресса «Человек и лекарство» 7–11 апреля 2003, Москва: Тез. докл. — М., 2003. — С. 83.
19. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии и профилактике в хирургическом стационаре / С.В. Яковлев // Антимикробная химиотерапия: Дополнение к демонстрационным материалам к лекциям цикла общего усовершенствования врачей. — М., 2002. — 76 с.

20. A cost-effectiveness evaluation of 3 antimicrobial regimens for the prevention of infective complications after abdominal surgery / G. Anderson, C. Boldiston, S. Woods et al. // *Archives of Surgery*. — 1996. — Vol. 131, N 7. — P. 744–748.

21. Andersen B.R. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy (Cochrane Review) / B.R. Andersen, F.L. Kallehave, H.K. Andersen // Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; Cochrane Library. — 2003. — Issue 4.

22. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. The Danish Multicenter Study Group III / T. Bauer, B. Vennits, B. Holm et al. // *Annals of Surgery*. — 1989. — Vol. 209, N 3. — P. 307–311.

23. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN // [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

24. Antibiotic prophylaxis in // *Med. Lett. Drugs Ther.* — 2001. — Vol. 43. — P. 92–97.

25. Dean R.E. Acute nonperforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis / R.E. Dean,

R.E. Winslow, J.W. Harley // *Arch. of Surg.* — 1983. — Vol. 118, N 5. — P. 651–655.

26. Gorecki P.J. Are antibiotics necessary in non-perforated appendicitis in children? A double blind randomized controlled trial / P.J. Gorecki, J.A. Grochowski // *Medical Science Monitor*. — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 289–292.

27. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999 / A.J. Mangram, T.C. Horan, M.L. Pearson et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 20 — P. 247–280.

28. Systemic antibiotherapy in acute appendicitis. Comparison of three antibiotic regimes / C. Benlloch, E. Costa, V. Segarra et al. // *Acta Paediatrica Espanola*. — 1995. — Vol. 53, N 6. — P. 367–369.

29. Uso logico de antimicrobianos profilacticos en las complicaciones infecciosas post-apendicectomia. Estudio clinico controlado / B.A. Abdel-Lah, D. Fernandez Alvarez, F. Lozano Sanchez et al. // *Anales Espanoles de Pediatria*. — 1982. — Vol. 17, N 5. — P. 383–389.