

На правах рукописи

ГУСАРОВ

Виталий Геннадьевич

**СТРАТЕГИЯ МОНИТОРИНГА И УПРАВЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕ-
ЗИСТЕНТНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ У ХИРУРГИЧЕ-
СКИХ БОЛЬНЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ**

Специальность 14.01.17 - хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Карпов Олег Эдуардович

доктор медицинских наук, профессор

Замятин Михаил Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Дибиров Магомед Дибирович**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии

доктор медицинских наук, профессор **Зубрицкий Владислав Феликсович**

Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «Московский Государственный Университет Пищевых Производств», заведующий кафедрой хирургии

доктор медицинских наук, профессор **Бутров Андрей Валерьевич**

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Ведущая организация: ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2017 года в « ____ » часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

Актуальность

Современную хирургию отличают высокая технологичность и небывалый уровень развития медицинских инноваций [Абакумов М.М., 2008, Шевченко Ю.Л., 2011, Назаренко Г.И., 2012, Карпов О.Э., 2016, Ветшев П.С., 2017]. Разработка и внедрение новых методов хирургического лечения направлены на снижение частоты разного рода осложнений, в частности, инфекции, развитие которой серьезно омрачает результаты лечения хирургических больных – значительно ухудшает прогноз течения заболевания, увеличивает длительность госпитализации, стоимость лечения и ведет к повышению инвалидизации и летальности [Шевченко Ю.Л., 2012, Яковлев С.В., 2016, Vagnall N.M. 2009].

Новые медицинские технологии в ряде случаев позволяют снизить вероятность возникновения актуальных видов хирургической инфекции, таких как инфекция области хирургического вмешательства, послеоперационная пневмония, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК), инфекционный эндокардит протезированного клапана, глубокая перипротезная инфекция и др. [Майстренко Д.Н., 2010, Дибиров М.Д., 2011, Стойко Ю.М., 2011, Шевченко Ю.Л., 2011, Зубрицкий В.Ф., 2012, Бутров А.В., 2014, Решетов И.В., 2014, Затевахин И.И., 2016, Шулутко А.М., 2017]. Однако в объективной реальности нулевой уровень инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи недостижим и на сегодняшний день ни один стационар, и ни одна страна мира не могут сказать, что решили проблему нозокомиальной инфекции [Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении, 2013].

Хирургическая инфекция продолжает занимать лидирующие позиции в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», 2015]. Так например, частота развития послеоперационных инфекционных осложнений при проведении плановых операций составляет в среднем по стране 6,5% [Французов В.Н. 2006], ин-

фекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) – от 3% до 45% [Ефименко Н.А., 2004; Савельев В.С., 2011, Сажин А.В., 2013, Kirby J.P., 2009], инфекции после эндопротезирования крупных суставов – до 5-6% [Кузьмин И.И., 2006]. При этом 11,5-27,8% всех инфекций хирургического стационара носят нозокомиальный характер [Владимиров Н.И., 2003, Ефименко Н.А., 2004], а наибольшему риску подвержены хирургические больные отделений реанимации, у которых частота развития инфекции в 5-10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений [Гельфанд Б.Р., 2014, Weber D.J., 1999]. Высокий уровень хирургических инфекций в стационарах безусловно ложится тяжелым социальным и психологическим бременем на здравоохранение и общество.

Важнейшим компонентом лечения развившейся хирургической инфекции является адекватная антибиотикотерапия, но в условиях глобального роста антибиотикорезистентности ее эффективность при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) значительно снижается [Страчунский Л.С., 2002, Мороз В.В., 2013, Яковлев С.В., 2016, Marchaim D., 2008]. Причиной этому стало распространение в стационарах микроорганизмов группы «ESKAPE», обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам и являющихся частой причиной хирургических инфекций, в том числе с развитием бактериемии [Паршин В.Д., 2012, Тюрин В.П., 2014, Шевченко Ю.Л., 2017, Blot S., 2003, Boucher H.W., 2009, Bassetti M., 2015]. Неэффективная стартовая антимикробная терапия тяжелых инфекций ведет к многократному увеличению летальности таких больных [Козлов Р.С., 2010, Абакумов М.М., 2012, Яковлев С.В., 2016, Davies SW, 2014, Chiang H.-Y., 2017]. Таким образом, врач становится заложником двух глобальных проблем, с одной стороны неизбежности инфекции, с другой стороны антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызвавших инфекцию.

В создавшейся ситуации, наиболее обоснованным является формирование системы инфекционной безопасности в хирургическом стационаре, каждый структурный компонент которой должен оцениваться с точки зрения его

влияния на антибиотикорезистентность. Данным требованиям во многом соответствует стратегия контроля антимикробной терапии [Яковлев С.В., 2012], основной идеологией которой является ограничение формирования и распространения антибиотикорезистентных возбудителей.

Стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ) реализуется в РФ с 2011 года, в ней участвуют в настоящее время более 60 стационаров из разных регионов страны, при этом программа носит рекомендательный характер, поэтому все ее компоненты требуют адаптации для конкретного лечебного учреждения.

Высокая актуальность эффективного лечения хирургических инфекций, глобальный рост устойчивости нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам, а также отсутствие сведений о влиянии СКАТ на качество лечения пациентов хирургического профиля диктуют необходимость создания стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, которая обеспечит улучшение исходов лечения хирургических больных с инфекцией и будет адаптирована для применения в условиях многопрофильных стационаров.

Цель исследования

На основе системного анализа разработать стратегию мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, обеспечивающую улучшение исходов лечения хирургических больных с инфекцией в многопрофильном стационаре.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты лечения хирургических пациентов с инфекцией и изучить зависимость исходов от уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей.
2. Разработать эффективную стратегию мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре.

3. Исследовать возможность управления уровнем устойчивости нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре.
4. Определить зависимость риска развития хирургической инфекции в послеоперационном периоде от вида оперативного вмешательства.
5. Дать оценку влиянию изменений антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов на рациональность антимикробной терапии хирургических пациентов с инфекцией.
6. Определить зависимость между уровнем антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов и клиническими исходами лечения хирургических пациентов с инфекцией.
7. Выявить изменения этиологической структуры бактериемий у хирургических больных после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью и их влияние на результаты лечения.
8. Обосновать экономическую эффективность внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре.

Научная новизна

На большом клиническом материале продемонстрирована зависимость неблагоприятного исхода лечения хирургических пациентов с инфекцией от высокого уровня антибиотикорезистентности в стационаре.

Впервые на основе системного анализа разработана и научно обоснована многоуровневая стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, которая адаптирована к применению в конкретном лечебном учреждении в зависимости от его профиля и ресурсов.

Показано значимое снижение распространенности и уровня антибиотикорезистентности важнейших нозокомиальных микроорганизмов – возбудителей хирургических инфекций в результате внедрения стратегии мониторинга

и управления антибиотикорезистентностью. В стратегии впервые представлены элементы управления резистентностью микроорганизмов к антибиотикам и обосновано влияние ее отдельных компонентов на распространенность конкретных возбудителей хирургических инфекций.

Дана оценка зависимости риска развития хирургической инфекции в послеоперационном периоде от технологии выполнения оперативного вмешательства.

Доказано, что снижение уровня антибиотикорезистентности важнейших нозокомиальных микроорганизмов приводит к сокращению применения антимикробных препаратов при лечении хирургических больных с инфекцией и достоверному снижению летальности в этой группе пациентов.

Выявлено позитивное влияние стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью на уменьшение частоты кандидемий и инфекций кровотока, вызванных проблемными нозокомиальными микроорганизмами, которое привело к сокращению числа летальных исходов у хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией.

Установлена экономическая эффективность внедренной стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в виде сокращения общего потребления антимикробных препаратов и значительного снижения расходов стационара на их приобретение.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработан ряд положений, позволяющих на практике существенно улучшить результаты лечения хирургических больных с инфекцией.

Прежде всего, обоснована необходимость регулярного контроля распространенности и уровень антибиотикорезистентности наиболее актуальных нозокомиальных микроорганизмов для прогнозирования эффективности антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических больных.

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику многопрофильного стационара научно обоснованная стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, обеспечивающая управление уровнем антибиотикорезистентности возбудителей хирургических инфекций. Основными компонентами стратегии являются мультидисциплинарная группа специалистов, принимающих ключевые решения о назначении антибиотиков; стратегия ограничения применения антимикробных препаратов; качественный локальный микробиологический мониторинг; эффективная система инфекционного контроля (программа гигиены рук, скрининг и изоляция больных с мультирезистентными микроорганизмами, качественная дезинфекция), многоуровневые образовательные программы для медицинского персонала хирургических отделений и отделений реанимации; внутренний аудит эффективности реализации программы. Обоснована целесообразность включения в мультидисциплинарную группу представителей администрации стационара и заведующих хирургическими отделениями, наделенных реальными управленческими полномочиями.

Созданы внутренние протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии (далее - Протоколы) при инфекциях различной локализации, основанные на данных о локальной антибиотикорезистентности возбудителей. Даны практические рекомендации в отношении использования различных групп антимикробных препаратов в зависимости от их влияния на формирование антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов – возбудителей хирургических инфекций. Обосновано ограничение применения цефалоспоринов III-IV поколения для профилактики и терапии, более широкое использование карбапенемов I группы без антисинегнойной активности при лечении хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), преимущественное применение цефалоспоринов (ЦС) I поко-

ления и защищенных пенициллинов в схемах периоперационной антибиотикопрофилактики (АБП) с целью повышения чувствительности нозокомиальных грамотрицательных возбудителей.

Представлены ключевые показатели уровня устойчивости госпитальной микробиоты к антимикробным препаратам и контроля эффективности лечения хирургических больных с инфекцией, к которым относятся частота выделения проблемных нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций в стационаре, частота продукции детерминант антибиотикорезистентности, индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ), длительность курса антимикробной терапии у хирургических больных с инфекцией, количество дней антибиотикотерапии на 1 хирургического больного, длительность госпитализации в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) и в стационаре, летальность у хирургических пациентов с инфекцией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отсутствие стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в лечебном учреждении с высокой хирургической активностью, независимо от спектра выполняемых оперативных вмешательств и наличия большого арсенала современных хирургических технологий, неизбежно приводит к росту антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов, увеличению числа хирургических инфекций, вызванных ими и возрастанию вероятности неблагоприятного исхода у больных в периоперационном периоде, что является универсальной проблемой многопрофильных хирургических стационаров.
2. Для улучшения результатов лечения хирургических больных с инфекцией в стационаре необходима разработка и внедрение в клиническую практику стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, которая должна включать опции с максимальной эффективностью в отношении влияния на антибиотикорезистентность наиболее актуальных нозокомиальных микроорганизмов – возбудителей хирургических инфекций.

3. Ограничение применения определенных групп антимикробных препаратов (АМП), регламентированное Протоколами может приводить к качественному изменению уровня резистентности нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций.
4. Для прогнозирования эффективности лечения больных с хирургической инфекцией требуется регулярная оценка распространенности, уровня продукции детерминант антибиотикорезистентности госпитальной микробиоты в стационаре и показателей качества антимикробной терапии.
5. У хирургических больных с инфекцией с целью оценки эффективности лечения необходимо проведение мониторинга обоснованности и длительности антимикробной терапии (АМТ), продолжительности госпитализации и летальности.
6. Снижение уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов ассоциируется с изменением этиологической структуры хирургических инфекций, сокращением потребления антибиотиков, повышением эффективности лечения пациентов хирургического профиля и снижением расходов лечебного учреждения.

Внедрение результатов исследования

На основе результатов проведенного исследования создана стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, которая внедрена в процесс оказания медицинской помощи во всех профильных отделениях, в том числе хирургических, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский Центр). Созданные Протоколы стали прототипом формирования и внедрения в практику подобных алгоритмов в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, ГБУ РО «Областная клиническая больница». Основные положения диссертационной работы стали частью методических рекомендаций «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи», 2016 год, которые применяются специалистами для внедрения данной стратегии в лечебных учреждениях г.Москвы и Российской Федерации.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, кафедре хирургических инфекций, кафедре анестезиологии и реаниматологии института усовершенствования врачей Пироговского Центра.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены на научных мероприятиях: IV Международный конгресс по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы, (Москва, 2014); XVI Международный конгресс по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, (Москва, 2014); X Всероссийской конференции "Проблема инфекции при критических состояниях", (Москва, 2014); XVI Российская конференция «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии», (Москва, 2014); VII ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням, (Москва, 2015); 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (Copenhagen, Denmark, 2015); XVII Международный конгресс по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, (Москва, 2015); XI Всероссийской конференции «Проблема инфекции при критических состояниях», (Москва, 2015); XVII всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях», (Москва, 2015); Всероссийская научно-практическая конференция «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2015), (Москва, 2015); IX Научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения», (Москва, 2015); Всероссийский конгресс с международным участием «Хирургия – XXI век: соединяя традиции и инновации», (Москва, 2016); XII Всероссийская ежегодная конференция с международным участием «Проблема инфекции при критических состояниях», (Москва, 2016); 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов России, (Москва, 2016); 29th European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Annual Congress, (Milano, Italy, 2016); XV межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека», (Астрахань, 2016); Всероссийская научно-практическая конференция «Контроль и

профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2016), (Москва, 2016); Краевая научно-практическая конференция «Система контроля антимикробной терапии (СКАТ): как это работает», (Краснодар 2016 года); Межрегиональная научно-практическая конференция «Клинические жемчужины анестезии и интенсивной терапии в абдоминальной хирургии», (Нижний Новгород, 2016); 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, Belgium, 2017); 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (Vienna, Austria, 2017); XIII Всероссийская ежегодная конференция с международным участием «Проблема инфекции при критических состояниях», (Москва, 2017).

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, на 243 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 373 источника, в том числе 144 работы отечественных авторов и 229 работу зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 50 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. В многопрофильном хирургическом стационаре проведено интервенционное одноцентровое исследование с историческим контролем. Исследование разделено на два периода: преинтервенционный (контрольная группа) с января 2011 по июнь 2013 года и интервенционный период (основная группа) с июля 2013 по декабрь 2015 года, начало интервенционного периода – июнь 2013 г.

Характер интервенции. На основе системного анализа создана и внедрена стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью (далее – Стратегия). Основным критерием для включения отдельных компонентов в Стратегию было их потенциальное влияние на распространение и уровень устойчивости к антибиотикам важнейших нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций. В основу Стратегии положена программа СКАТ, основные положения которой были адаптированы для внедрения в Пироговском

Центре. Стратегия включала в себя создание мультидисциплинарной группы специалистов, принимающих ключевые решения о применении антибиотиков в стационаре, протоколы периоперационной АБП и эмпирической АМТ, систему инфекционного контроля в отделениях стационара, развитие и совершенствование бактериологической лаборатории стационара, образовательные программы для медицинского персонала по вопросам эффективного инфекционного контроля и рациональной АМТ, внутренний аудит исполнения Протоколов.

Протокол периоперационной АБП создан на основе национальных и международных рекомендаций по профилактическому применению антибиотиков в различных областях хирургии и согласован с заведующими хирургическими отделениями. В основу протокола эмпирической АМТ легли данные о локальной антибиотикорезистентности. При создании каждой редакции протокола использованы результаты первичных посевов из очагов инфекции за 12 мес., предшествовавших утверждению текущей версии. Для включения в схемы терапии выбирали АМП, уровень чувствительности к которым составлял $\geq 80\%$. Каждая версия протокола включала в себя схемы эмпирической АМТ для наиболее актуальных локусов нозокомиальной хирургической инфекции: дыхательные пути и легкие, мочевыводящие пути, кожа и мягкие ткани, брюшная полость, КАИК, нейроинфекция, глубокая перипротезная инфекция, инфекционный эндокардит. В протоколе были учтены факторы риска наличия у пациента микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол эмпирической АМТ пересматривали каждые 12 месяцев, последняя редакция протокола была основана на анализе данных о 1474 штаммах возбудителей инфекции. Все протоколы были утверждены соответствующими приказами генерального директора Пироговского Центра.

Оценка микробиологической эффективности Стратегии. В Пироговском Центре был создан единый реестр микроорганизмов, включающий в себя

данные о 25581 штамме, полученном при посевах из различных очагов инфекции, в том числе хирургической, у пациентов, проходивших лечение в отделениях стационара в период с 2011 по 2015 годы. Основное внимание было уделено оценке распространенности и уровня продукции детерминант антибиотикорезистентности, включая расчет ИЛУ, возбудителей группы «ESKAPE» в стационаре:

- *Enterococcus faecium* VR – ванкомицин-резистентный *E. faecium*;
- *Staphylococcus spp.* MR – метициллин-резистентный стафилококк;
- *Klebsiella pneumoniae* CP+ – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы;
- *Acinetobacter baumannii/hemolyticus* MDR – *A. baumannii/hemolyticus*, обладающий множественной резистентностью к антибиотикам;
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR – *P. aeruginosa*, обладающая множественной резистентностью к антибиотикам;
- *Enterobacteriaceae* ESBL+ – грамотрицательные энтеробактерии (в первую очередь *K. pneumoniae* и *E. coli*), продуцирующие БЛРС.

Критерии включения пациентов в исследование.

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Хирургический характер патологии;
3. Наличие документированной инфекции любой локализации;
4. Наличие bacteriemia*;
5. Необходимость проведения АМТ по поводу инфекции.

* - для группы больных, у которых течение инфекции сопровождалось bacteriemia, наличие последней являлось дополнительным критерием включения в исследование наряду с представленными выше.

Критерии исключения:

1. Терапевтический профиль пациента;
2. Пациенты, наблюдавшиеся в ОАРИТ менее 1 суток после плановых хирургических вмешательств по поводу патологии, не связанной с инфекцией.

В соответствии с задачами исследования и критериями включения пациенты хирургического профиля разделены на две когорты: первая когорта – хирургические пациенты с инфекцией, которые находились на лечении в специализированном ОАРИТ Пироговского Центра; вторая когорта – хирургические больные, у которых течение инфекции осложнилось развитием бактериемии.

Клиническая характеристика пациентов в первой когорте. За весь период исследования проведен скрининг 3702 пациентов в специализированном ОАРИТ, в когорту включены 996 больных. Общая характеристика хирургических пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов хирургического профиля с инфекцией

Характеристики пациентов	Значение показателя (n=996)
Мужской пол, n (%)	569 (57,1)
Возраст, M (Q1-Q3)	61 (49-68)
Оценка по шкалам тяжести на момент развития инфекции <i>APACHE II, балл M (Q1-Q3)</i>	12 (9-17)
<i>SOFA, балл μ (σ)</i>	3,4 (3,4)
<i>SOFA 2 балла и более, n (%)</i>	682 (68,5)
Инвазивная респираторная поддержка <i>Доля, n (%)</i>	336 (33,7)
<i>Длительность ИВЛ, дней M (Q1-Q3)</i>	12 (9-17)

Как видно из табл. 3 исследуемая когорта пациентов на 57,1% состояла из мужчин, медиана возраста составила 61 год. С учетом оценки по шкалам тяжести APACHE II и SOFA основная доля больных имела выраженную органную дисфункцию и высокий риск развития угрожающих жизни осложнений, что обосновывало необходимость проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации. У 682 больных балл по шкале SOFA составил 2 и более, что в сочетании с наличием документированного очага инфекции соответствует современным критериям диагностики сепсиса. 336 пациентов (33,7%) нуждались в проведении инвазивной респираторной поддержки, медиана длительности которой составила 12 суток (минимально 1, максимально 90 суток).

Основные нозологические группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика хирургической патологии в когорте больных с инфекцией

Характер хирургической патологии	Значение показателя
Хирургическая инфекция мягких тканей, костей и суставов, n (%)	244 (24,5)
Хирургические заболевания брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза неонкологической природы, n (%)	227 (22,8)
Новообразования, n (%)	184 (18,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	177 (17,8)
Хирургические заболевания легких и дыхательных путей, n (%)	54 (5,4)
Урологические заболевания, n (%)	35 (3,5)
Травма, n (%)	34 (3,4)
Дегенеративные поражения костей и суставов, n (%)	23 (2,3)
Другие хирургические заболевания, n (%)	18 (1,8)
ИТОГО, n (%)	996 (100,0)

Наиболее часто у пациентов исследуемой когорты имела место хирургическая инфекция мягких тканей, костей и суставов (24,5%). Второе место заняли неонкологические заболевания органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (22,8%), среди которых доминировала острая ургентная абдоминальная патология (острый панкреатит, острый холецистит, острый аппендицит, острая кишечная непроходимость и др.). На третьем месте по частоте были онкологические заболевания различной локализации (18,5%). Четвертыми по частоте у пациентов были сердечно-сосудистые заболевания (17,8%). Остальные нозологические формы встречались значительно реже. Следует отметить, что если в первых двух группах нозологий инфекция была, как правило, основным диагнозом, потребовавшим проведения хирургического вмешательства, то в остальных случаях инфекция чаще всего носила характер послеоперационного осложнения.

В исследуемой когорте 955 больных были оперированы по поводу основной хирургической патологии или осложнений основного заболевания, доля оперированных пациентов составила 95,9%. При этом 381 (39,9%) пациент был оперирован повторно в рамках этапного хирургического лечения, либо в связи с развитием новых осложнений, требовавших операции. Любое

повторное оперативное вмешательство, как значимую инвазивную процедуру, считали дополнительным фактором риска развития инфекционных осложнений. Характеристика первичных хирургических вмешательств представлена в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика хирургических вмешательств в когорте больных с инфекцией

Доля оперированных пациентов	Значение показателя
Количество оперированных пациентов, n (%)	955 (95,9)
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%)	381 (39,9)
Характер хирургического вмешательства	
Санитизирующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%)	440 (46,1)
Сердечно-сосудистая хирургия, n (%)	123 (12,9)
<i>Открытые хирургические вмешательства на сердце, аорте и ее ветвях, n (%)</i>	98 (10,3)
<i>Миниинвазивные вмешательства, n (%)</i>	25 (2,6)
Хирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	104 (10,9)
Нейрохирургические вмешательства, n (%)	60 (6,3)
Хирургические вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных заболеваний брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	52 (5,4)
Операции на легких и трахее, n (%)	45 (4,7)
Операции в травматологии-ортопедии, n (%)	41 (4,3)
Эндоскопические вмешательства на верхних отделах ЖКТ и желчевыводящих путях, n (%)	40 (4,2)
Урологические вмешательства по поводу невоспалительных заболеваний мочевыводящих путей, n (%)	25 (2,6)
Диагностические хирургические вмешательства, n (%)	21 (2,2)
Офтальмологические вмешательства, n (%)	4 (0,4)
Итого	955 (100,0)

Из табл. 3 видно, что наибольшее число хирургических вмешательств 440 (46,1%) носили первично санитизирующий характер и были выполнены пациентам по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различных областей, это соответствует нозологической структуре пациентов. Среди операций, которые наиболее часто осложнялись хирургической инфекцией в послеоперационном периоде следует выделить высокотравматичные вмешательства в сердечно-сосудистой хирургии 123 (12,9%), прежде всего операции на открытом сердце и реконструктивные вмешательства на аорте и ее ветвях. Второе

место по значимости инфекционного риска занимали операции по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза 104 (10,9%). Остальные варианты хирургических вмешательств в данной когорте больных выполнялись менее часто.

С целью оценки эффективности внедрения Стратегии в когорте хирургических больных с инфекцией в ОАРИТ рассчитаны показатели качества АМТ, определена длительность пребывания в отделении реанимации и летальность.

Клиническая характеристика пациентов во второй когорте. Проведен скрининг 534 пациентов с бактериемией, во вторую когорту включено 295 больных. Общая характеристика когорты хирургических пациентов с бактериемией представлена в таблице 4.

Таблица 4

Общая характеристика пациентов во второй когорте

Характеристики групп исследования	Значение показателя
Мужской пол, n (%)	184 (62,4)
Возраст, М (Q1-Q3)	58 (46-66,25)
<u>Сопутствующая патология:</u>	
<i>Сахарный диабет, n (%)</i>	56 (19,0)
<i>ХСН (NYHA II-IV), n (%)</i>	91 (30,8)
<u>Сопутствующая терапия:</u>	
<i>Глюкокортикостероиды, n (%)</i>	11 (3,7)
<i>Полихимиотерапия, n (%)</i>	14 (4,8)
Количество положительных гемокультур, n	679

Прим. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Когорта хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией, на 62,4% состояла из пациентов мужского пола, медиана возраста составила 58 лет. Среди сопутствующих заболеваний, которые могли способствовать развитию бактериемии у пациентов, встречались тяжелая ХСН в 30,8% случаев и сахарный диабет, которым страдали 56 пациентов (19,0%). Сопутствующую терапию иммуносупрессивными препаратами получали 25 больных, из них лечение глюкокортикостероидами проводилось 11 пациентам

(3,7%), еще 14 больных (4,8%) получали полихимиотерапию. В когорте хирургических больных с бактериемией за весь период исследования было зарегистрировано 679 положительных гемокультур.

Среди больных с бактериемией был оперирован 281 (95,3%) пациент по поводу основной патологии или осложнений основного заболевания, 179 (63,7%) больных подвергнуты повторным хирургическим вмешательствам. Характеристика хирургических вмешательств в группе пациентов с бактериемией представлена в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика хирургических вмешательств во второй когорте больных

Доля оперированных пациентов	Значение признака
Количество оперированных пациентов, n (%)	281 (95,3)
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%)	179 (63,7)
Характер хирургического вмешательства	
Сердечно-сосудистая хирургия, n (%)	110 (39,1)
<i>Открытые хирургические вмешательства на сердце, аорте и ее ветвях, n (%)</i>	78 (27,8)
<i>Миниинвазивные вмешательства, n (%)</i>	32 (11,3)
Санитрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%)	61 (21,7)
Хирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	34 (12,1)
Нейрохирургические вмешательства, n (%)	33 (11,8)
Операции в травматологии-ортопедии, n (%)	11 (3,9)
Урологические вмешательства по поводу невоспалительных заболеваний мочевыводящих путей, n (%)	10 (3,6)
Операции на легких и трахее, n (%)	9 (3,2)
Эндоскопические вмешательства на верхних отделах ЖКТ и желчевыводящих путях, n (%)	6 (2,1)
Диагностические хирургические вмешательства, n (%)	4 (1,4)
Офтальмологические вмешательства, n (%)	3 (1,1)
Итого	281 (100,0)

Следующие виды хирургических вмешательств наиболее часто осложнялись инфекцией с развитием бактериемии: операции в сердечно-сосудистой хирургии – 110 (39,1%), среди которых две трети составляли открытые вмешательства на сердце и магистральных сосудах; санитрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний – 61 (21,7%); операции по поводу онко-

логических заболеваний брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, а также нейрохирургические вмешательства имели одинаковую долю в структуре операций у больных с бактериемией [34 (12,1%) и 33 (11,8%), соответственно]; остальные виды хирургических операций составили лишь шестую часть и редко приводили к развитию инфекционных осложнений, сопровождавшихся бактериемией.

С целью оценки эффективности Стратегии в когорте хирургических пациентов с бактериемией, определены структура инфекций, вызвавших бактериемию, доля бактериемий, вызванных возбудителями группы «ESKAPE», доля и этиологическая структура кандидемий, длительность госпитализации в стационар и внутрибольничная летальность.

Пациенты в обоих когортах были разделены на контрольную и основную группы с соответствии с периодами исследования. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 6.

Таблица 6

Распределение больных в группы исследования

Номер когорты	Период исследования	
	Преинтервенционный (контрольная группа), n	Интервенционный (основная группа), n
I	514	482
II	133	162

Группы были хорошо сбалансированы по возрасту, полу, оценке по шкалам тяжести состояния, характеру сопутствующей патологии и терапии, которая могла осложнять течение инфекции и влиять на исходы.

Оценка экономической эффективности Стратегии. Рассчитаны общий уровень потребления антибиотиков в стационаре, структура потребления АМП, расходы на приобретение антибиотиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инновационные методы профилактики хирургических инфекций в многопрофильном стационаре. В период проведения исследования в Пироговском Центре в течение многих лет были реализованы и успешно применялись все современные инновационные технологии, обеспечивающие профилактику

ИСМП у хирургических больных. К ним относились МИТ в лечении хирургических заболеваний, такие как: эндоскопические (удаление опухолей с диссекцией в подслизистом слое, стентирование при толстокишечной непроходимости опухолевой природы, установка стента в сочетании с папиллосфинктеротомией при механической желтухе, остановка кровотечений при патологии желудочно-кишечного тракта и др.), эндовидеохирургические (лапароскопические, торакоскопические), рентгенэндоваскулярные (диагностическая ангиография, стентирование артерий и вен, селективная химиоэмболизация сосудов опухоли и др.), миниинвазивные ультразвуковые и рентгенохирургические (чрескожная чреспеченочная холангиостомия с вмешательством на внутри- и внепеченочных билиарных протоках под контролем УЗИ и РТВ

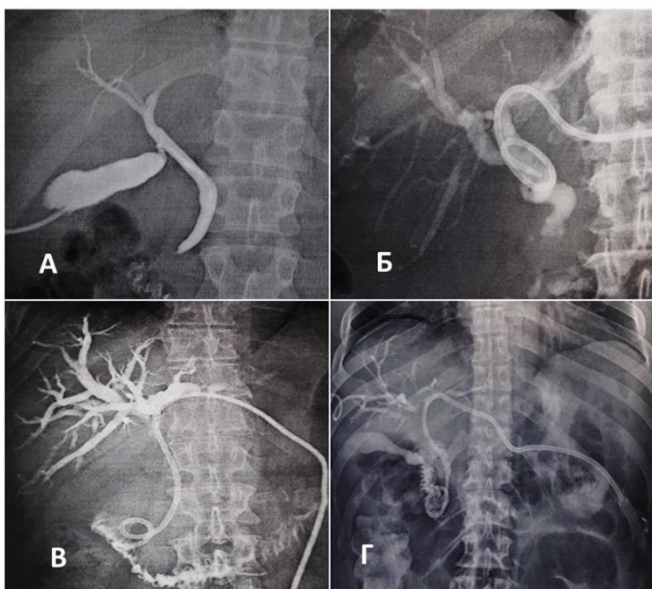


Рис. 1. Чрескожное чреспеченочное желчеотведение:
 А – холецистостомия; – наружная холангиостомия;
 Б – наружная холангиостомия;
 В – наружно-внутренняя холангиостомия через левую долю;
 Г – сочетание наружной холангиостомии через правую долю и наружно-внутренней холангиостомии через левую долю печени.

(рис. 1), пункционные биопсии с применением УЗ-контроля, эндопротезирование желчных протоков, трахеи и бронхов, пищевода, 12-перстной и тонкой кишки, проведение радиочастотной термоабляции и HIFU-абляции опухолей печени и поджелудочной железы, дренирование и склерозирование кист органов брюшной полости и забрюшинного пространства и т.д.), роботизированные комплексы (роботассистированные операции на органах ЖКТ (рис. 2), малого таза, средостения), а также сочетание указанных МИТ (одновременное – «рандеву-технология» (рис. 3) или последовательное в разных вариантах).

роботизированные операции на органах ЖКТ (рис. 2), малого таза, средостения), а также сочетание указанных МИТ (одновременное – «рандеву-технология» (рис. 3) или последовательное в разных вариантах).

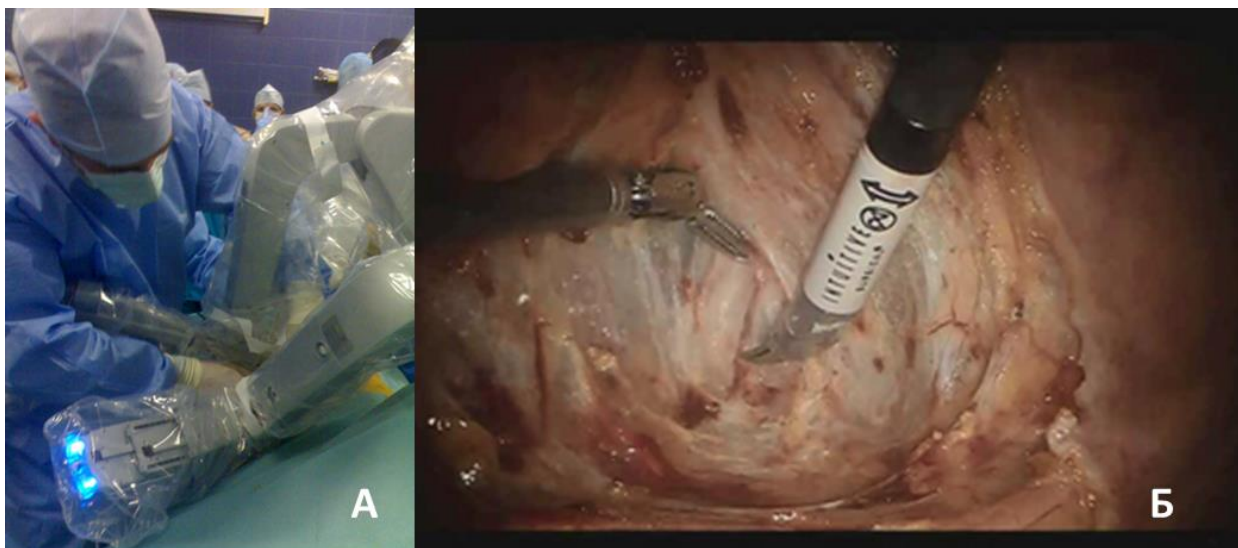


Рис. 2. Выполнение передней резекции прямой кишки с использованием роботического хирургического комплекса «Da Vinci»: А – внешний вид роботической установки, Б – этап мезоректумэктомии.



Рис. 3 Интраоперационная рентгенограмма. Рандеву технология (чрескожная и эндоскопическая) при удалении конкрементов из внутри и внепеченочных желчных протоков после панкреатодуоденальной резекции.

Помимо МИТ были внедрены и рутинно использовались инновационные методы профилактики ИОХВ: щадящее отношение к тканям в области хирургического вмешательства, тщательный гемостаз, использование минимально возможного количества дренажей, профилактика интраоперационной гипотермии, шовный материал с антибактериальным покрытием, протезы сердечных клапанов, импрегнированные серебром (рис. 4), показавшие высокую эффективность в профилактике рецидива внутрисердечной инфекции и развития протезного эндокардита у больных высокого риска. Реализованы комплексные способы предотвращения послеоперационной инфекции, такой как пневмония, КАИК, ИМВП. Однако применение данных технологий могло лишь частично решить проблему нозокомиальной инфекции, снизив ее частоту. Так или иначе, специалисты Пироговского Центра продолжали сталкиваться с хирургической инфекцией, часто

Покажем высокую эффективность в профилактике рецидива внутрисердечной инфекции и развития протезного эндокардита у больных высокого риска. Реализованы комплексные способы предотвращения послеоперационной инфекции, такой как пневмония, КАИК, ИМВП. Однако применение данных технологий могло лишь частично решить проблему нозокомиальной инфекции, снизив ее частоту. Так или иначе, специалисты Пироговского Центра продолжали сталкиваться с хирургической инфекцией, часто

вызванной полирезистентными нозокомиальными микроорганизмами, что во многих случаях определяло исход заболевания.

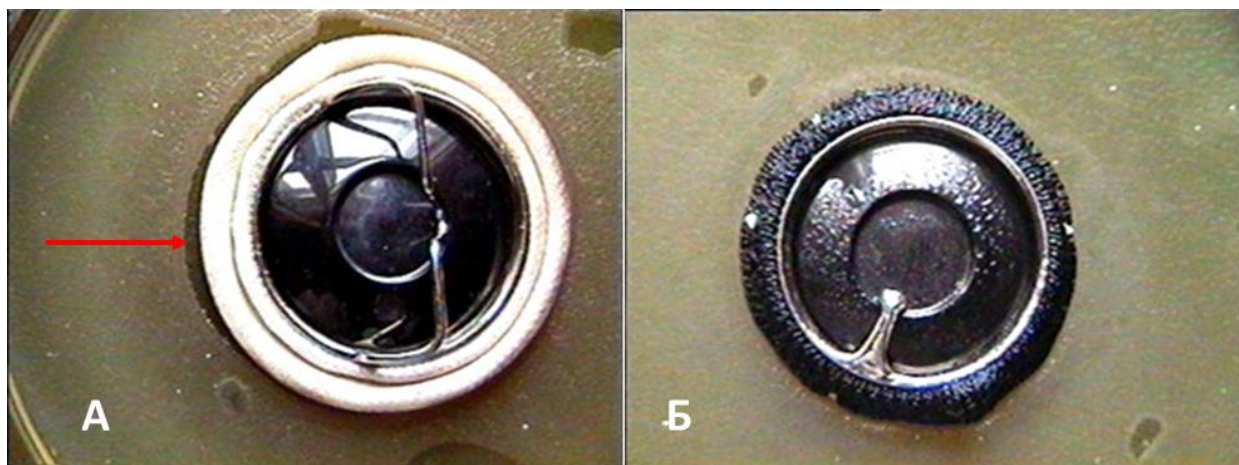


Рис. 4. А – видна зона задержки роста (указана стрелкой) колоний синегнойной палочки вокруг клапанного протеза с манжетой, прошитой циркулярно серебряной нитью; Б – сплошной рост колоний синегнойной палочки вокруг клапанного протеза без прошивания оплетки серебряной нитью.

Алгоритм диагностики хирургической инфекции. Принципы диагностики различных видов хирургической инфекции в Пироговском Центре в период проведения исследования были основаны на мультидисциплинарном подходе с использованием всех современных профессиональных и диагностических ресурсов подразделений многопрофильного стационара. В случае развития ССВР у больного хирургического профиля в тяжелом состоянии, который находился в ОАРИТ, выполняли диагностический алгоритм направленный на исключение ИОХВ, послеоперационной пневмонии, ИМВП, КАИК, ИКМТ, инфекционного эндокардита, нозокомиального синусита и нейроинфекции.

Применение принципов мультидисциплинарного подхода с использованием всех современных клинических, лабораторных и инструментальных методик позволяло выявить инфекционное осложнение на ранних этапах его развития и своевременно начать комплексное лечение, включающее хирургическую санацию очага инфекции (при необходимости), АМТ, методы детоксикации, в т.ч. экстракорпоральные, и другие мероприятия интенсивной терапии. Во многих случаях такая лечебная тактика оказывалась эффективной,

позволяла стабилизировать состояние больного и добиться его выздоровления. Однако, ситуация серьезно осложнялась, когда врачи сталкивались с хирургической инфекцией, вызванной антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Наличие такой инфекции, а также отсутствие определенного алгоритма действия в данной ситуации, неизменно приводили к снижению или отсутствию эффекта АМТ, нарастанию степени органной дисфункции у пациента, удлинению сроков госпитализации, существенному увеличению стоимости лечения и, во многих случаях, к неблагоприятному исходу.

Оценка уровня антибиотикорезистентности в стационаре и его влияние на клинические исходы у хирургических пациентов с инфекцией. В результате бесконтрольного применения антибиотиков и отсутствия стратегии сдерживания антибиотикорезистентности, в 2011-2012 годах уровень резистентности важнейших возбудителей хирургических инфекций, таких как *K. pneumoniae*, достигал 80% к ЦС III-IV поколения, до 26% штаммов были устойчивы к карбапенемам, резистентность *P. aeruginosa* и *A. baumannii/haemolyticus* приблизилась к 80-100% ко всем антибиотикам. ИЛУ Гр- нозокомиальных возбудителей превышал 0,7, а в случае *A. baumannii/haemolyticus* приближался к 1,0, таким образом, в арсенале врачей практически не оставалось эффективных терапевтических опций для лечения инфекции, вызванной данными микроорганизмами. Что касается Гр+ микроорганизмов, доля MRSA достигала 24,0%, а почти четверть штаммов *E. faecium* была устойчива к ванкомицину.

Результатом высокой антибиотикорезистентности хирургических инфекций являлось увеличение летальности среди хирургических больных с инфекцией, которая превышала 15%, а в случае развития бактериемии, вызванной патогенами группы «ESKAPE» достигала 36,8%. Наиболее часто хирургическая инфекция, вызванная микроорганизмами устойчивыми к антибиотикам, развивалась после открытых высокотравматичных операций в сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии, где была ограничена возможность ис-

пользования минимальноинвазивных хирургических технологий. Так, в структуре тяжелобольных с хирургической инфекцией в ОАРИТ доля пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями составляла: после операций в сердечно-сосудистой хирургии – 12,9%, после операций по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза – 10,9%. Помимо этого, рост антибиотикорезистентности в стационаре значимо увеличивал общее потребление антибиотиков и долю финансовых расходов на приобретение этой группы препаратов, которая достигала 16,4% от общих затрат ЛПУ на закупку лекарственных средств.

Таким образом, стало понятно, что в многопрофильном стационаре с высокой хирургической активностью, независимо от спектра выполняемых оперативных вмешательств и наличия большого арсенала современных хирургических технологий, отсутствие стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью приводит к неизбежному росту устойчивости нозокомиальных микроорганизмов к АМП, увеличению числа хирургических инфекций, вызванных ими и возрастанию вероятности неблагоприятного исхода у больных в периоперационном периоде.

Основные элементы стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре. При создании Стратегии все ее компоненты были адаптированы для внедрения в Пироговском Центре в зависимости от профиля и имеющихся ресурсов. Ключевыми фигурами в мультидисциплинарной группе, занимавшейся разработкой и внедрением Стратегии, стали специалисты по нозокомиальной инфекции, клинический фармаколог, заведующие профильными, в том числе хирургическими, отделениями, врач-бактериолог, врач-госпитальный эпидемиолог. Возглавил группу заместитель генерального директора по лечебной работе. Все указанные специалисты были наделены реальными административными полномочиями в рамках организации процесса рационального использования АМП и ограничения распространения антибиотикорезистентных нозокомиальных возбудителей.

С учетом недостаточного ресурса специалистов по рациональной АМТ в качестве оптимального варианта стратегии ограничения применения антибиотиков использованы Протоколы. Протоколы были утверждены приказом генерального директора Пироговского Центра «О правилах назначения антибиотиков в отделениях стационара». С этого момента они приобрели законную силу, их исполнение стало обязательным для всех сотрудников и могло быть проконтролировано со стороны администрации, членов мультидисциплинарной группы и врачей-экспертов. Благодаря созданию и внедрению Протоколов удалось ограничить использование в стационаре малоэффективных ЦС III-IV поколения, в том числе защищенных, и фторхинолонов, снизить частоту применения карбапенемов 2 группы, которые нашли свою нишу только у пациентов с риском инфекции, вызванной НФГОБ. В схемах эмпирической АМТ были расширены показания для использования карбапенемов 1 группы, новых тетрациклинов и полимиксинов. В схемах периоперационной АБП основное значение приобрели защищенные пенициллины и ЦС I поколения. Все это явилось элементами управления антибиотикорезистентностью и отразилось на конкретных изменениях ее уровня у нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций.

Важной составляющей Стратегии стала программа инфекционного контроля, которая включала в себя следующие наиболее эффективные меры: программу по повышению приверженности гигиене рук медперсонала; скрининг пациентов, поступавших в ОАРИТ стационара из других лечебных учреждений, на предмет колонизации антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов; ограничительный режим при работе внутри специализированного ОАРИТ с больными с инфекцией или колонизацией антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов; эффективную дезинфекцию поверхностей в ОАРИТ.

Образовательные программы в рамках реализации Стратегии позволили значительно повысить приверженность персонала хирургических и реанимационных отделений к выполнению ключевых принципов рациональной АМТ и инфекционного контроля.

Базовым принципом реализации Стратегии был регулярный анализ локальной антибиотикорезистентности в стационаре, поэтому одним из приоритетных направлений стало формирование и укрепление собственной современной службы бактериологии, оценку рентабельности которой проводили не изолированно, а в комплексе с учетом общей эффективности Стратегии в плане снижения экономических затрат на приобретение АМП и улучшения качества лечения больных инфекцией.

Значимым элементом был внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями Протоколов, который позволял своевременно выявить системные ошибки, устранение которых также вело к повышению эффективности Стратегии.

Изменение распространенности и уровня антибиотикорезистентности проблемных нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций. Внедрение Стратегии, адаптированной к возможностям конкретного ЛПУ, привело к значимому уменьшению частоты выделения основных ESKAPE-микробов в стационаре, достигнуто достоверное сокращение доли *P. aeruginosa* с 9,7% до 5,4%, $p < 0,01$, *A. baumannii/haemolyticus* с 7% до 3,3%, $p < 0,01$, *K. pneumoniae* с 15,1% до 9,9%, $p < 0,01$ и *E. faecium* с 1,4% до 0,3%, $p < 0,01$ в общей структуре потенциальных возбудителей хирургических инфекций. Произошло снижение распространенности БЛРС-продуцентов с 61,8% до 50,8%, $p < 0,01$, сокращение показателя резистентности грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам с 32,4% до 24,3%, $p < 0,01$, достоверное уменьшение ИЛУ $p < 0,001$ для *K. pneumoniae* с 0,728 до 0,595, *P. aeruginosa* с 0,721 до 0,596, *A. baumannii/hemolyticus* с 0,96 до 0,889. При этом произошел компенсаторный рост частоты выделения *E. coli* с увеличением ее ИЛУ с 0,325 до 0,382, $p < 0,05$, однако данный микроорганизм создавал

наименьшие трудности в выборе АМП при хирургических инфекциях в сравнении с другими проблемными нозокомиальными возбудителями (рис. 4).

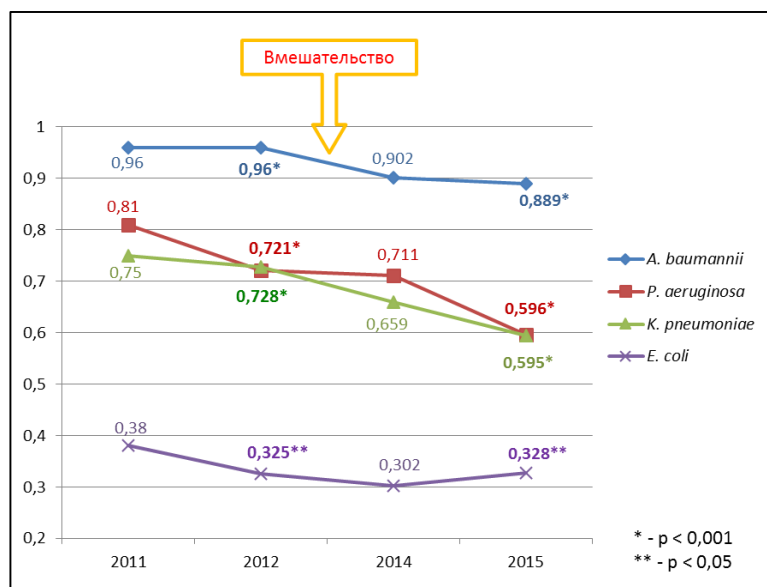


Рис. 4. Изменение индекса лекарственной устойчивости грамотрицательных возбудителей группы «ESKAPE».

Главными элементами управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре стало изменение потребления АМП, регламентированное Протоколами. Снижение использования малоэффективных цефалоспоринов III-IV поколения, в том числе защищенных, привело к повышению чувствительности *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus* практически ко всем группам антибиотиков; увеличение использования в схемах лечения хирургической инфекции карбапенемов 1 группы, новых тетрациклинов и полимиксинов позволило снизить резистентность *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus* к карбапенемам 2 группы и фторхинолонам. Расширение показаний для назначения защищенных пенициллинов и, в меньшей степени, ЦС I поколения в схемах периоперационной АБП явилось причиной роста устойчивости *E. coli* к ЦС всех поколений, защищенным пенициллинам и фторхинолонам.

Оценка качества антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией. Позитивные изменения распространённости и уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов группы «ESKAPE», как следствие внедрения Стратегии, благоприятно отразились на

результатах лечения хирургических больных с инфекцией. Произошло достоверное сокращение частоты мультифокальной инфекции у хирургических больных в периоперационном периоде с 20,4% до 14,5%, $p < 0,016$ за счет более эффективного инфекционного контроля, повышение эффективности и безопасности АМТ хирургических инфекций в виде уменьшения общей средней продолжительность курса АМТ с 12 дн. до 9 дн., $p < 0,001$ и общего количества дней АМТ на 1 больного с 7 дн. до 6 дн., $p < 0,01$ за счет использования Протоколов, число курсов АМТ на 1 больного в ОАРИТ не изменилось и соответствовало частоте инфекции в группах исследования (табл. 7).

Таблица 7

Число и длительность курсов АМТ у хирургических больных с инфекцией

Признак	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	p-значение
Число курсов АМТ в ОАРИТ на 1 больного, μ (σ)	0,66 (0,6)	0,65 (0,6)	0,375
Средняя длительность курса АМТ, дней; М (Q1-Q3)	12 (8-17)	9 (7-15)	< 0,001
Количество дней АМТ на 1 больного, дней; М (Q1-Q3)	7 (0-13)	6 (0-11)	< 0,01

Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у больных с хирургической инфекцией. Оптимизация применения АМП и эффективная система инфекционного контроля позитивно повлияли и на результаты лечения хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией. В этой группе пациентов отмечено, что приблизительно в 50% случаев в обеих группах бактериемии развивались после выполнения высокотравматичных открытых операций на сердце и магистральных сосудах, а также после открытых операций по поводу новообразований органов брюшной полости. Это именно те направления хирургии, где применение миниинвазивных технологий пока носит ограниченный характер. После внедрения Стратегии отмечено значимое сокращение частоты бактериемий при легочной инфекции с 38,9% до 22,8%, $p < 0,0001$, ИКМТ с 25,8% до 13,2%, $p < 0,0001$ и мультифокальной инфекции с 15,1% до 4,7%, $p < 0,0001$ (табл. 8).

Таблица 8

Локализация инфекции у хирургических пациентов в момент развития бактериемии

Локализация инфекции	Контрольная группа (n=337)	Основная группа (n=342)	p-значение
Нижние дыхательные пути, n (%)	131 (38,9)	78 (22,8)	<0,0001
ИАИ, n (%)	110 (32,6)	94 (27,5)	0,155
ИКМТ, n (%)	87 (25,8)	45 (13,2)	<0,0001
ИМВП, n (%)	35 (10,4)	36 (10,5)	0,998
КАИК, n (%)	14 (4,2)	35 (10,2)	<0,01
Инфекционный эндокардит, n (%)	14 (4,2)	44 (12,9)	<0,0001
Нейроинфекция, n (%)	15 (4,5)	19 (5,6)	0,599
Другие локализации, n (%)	1 (0,3)	9 (2,6)	0,021
Наличие 2 и более очагов инфекции на момент развития бактериемии, n (%)	51 (15,1)	16 (4,7)	<0,0001

В целом данные результаты явились следствием качественного изменения этиологии бактериемий у хирургических больных, а именно почти двукратного снижения частоты инфекций кровотока, вызванных возбудителями «ESKAPE» и *Candida spp.* с 58,5% до 33,9%, $p < 0,0001$ (рис. 5), уменьшения частоты бактериемий, вызванных MDR-НФГОБ с 14,8% до 4,7%, $p < 0,0001$, VRE с 3,0% до 0, $p = 0,0008$ и частоты кандидемий с 8,6% до 2,8%, $p = 0,011$ (табл. 9).

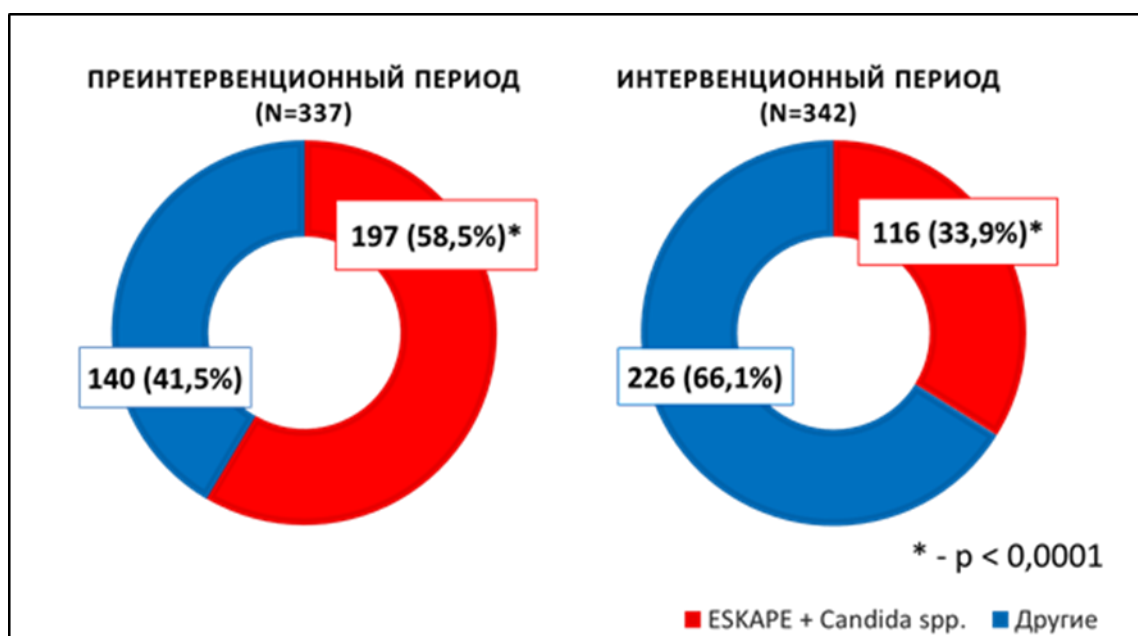


Рис. 5. Доля инфекций кровотока, вызванных микроорганизмами ESKAPE и *Candida spp.*

Таблица 9

Этиологическая структура инфекций кровотока у хирургических больных

Микроорганизмы	Контрольная группа (n=337)	Основная группа (n=342)	р-значение
MRSA, n (%)	5 (1,5)	1 (0,3)	0,121
VRE, n (%)	10 (3,0)	0	0,0008
Enterobacteriaceae spp. ESBL+, n (%)	103 (30,6)	86 (25,1)	0,124
MDR-НФГОБ, n (%)	50 (14,8)	16 (4,7)	< 0,0001
Candida spp., n (%)	29 (8,6)	13 (2,8)	0,011
Этиология кандидемий			
Candida albicans, n (%)	23 (79,3)	9 (69,2)	0,697
Candida glabrata, n (%)	5 (17,2)	4 (30,8)	0,422
Candida krusei, n (%)	1 (3,5)	0	0,998
Количество больных кандидемией, n (%)	15 (11,3)	8 (4,9)	0,05

С учетом выявленных изменений этиологии инфекций кровотока и биологических свойств указанных микроорганизмов следует вывод, что каждый элемент Стратегии был также и элементом управления антибиотикорезистентностью и преимущественно воздействовал на изменение устойчивости определенных возбудителей. Так, уменьшение распространения MDR-НФГОБ и MRSA было в первую очередь следствием внедрения эффективных мер инфекционного контроля. Уменьшение числа кандидемий и бактериемий, вызванных VRE – результат рационального применения антибиотиков, более эффективной стартовой АМТ, своевременной деэскалации и отмены АМП, что стало следствием применения Протоколов.

Оценка клинических исходов у хирургических больных с инфекцией и экономической . Важнейшим результатом внедрения Стратегии явилось достоверное сокращение летальности. В группе хирургических больных с инфекцией в ОАРИТ она снизилась с 15,4% до 9,3%, ($p < 0,01$) (рис. 6), а у хирургических пациентов с бактериемией с 36,8% до 22,3%, ($p < 0,007$) (рис. 7). Длительность госпитализации в ОАРИТ и стационар не изменилась.

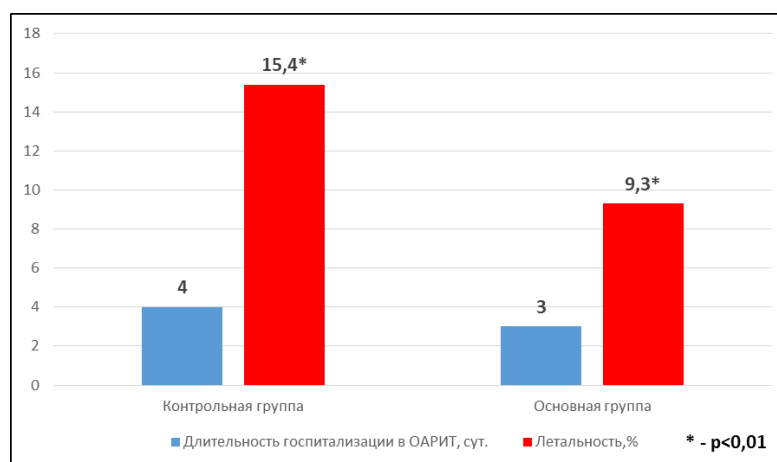


Рис. 6. Показатели качества лечения хирургических пациентов с инфекцией.

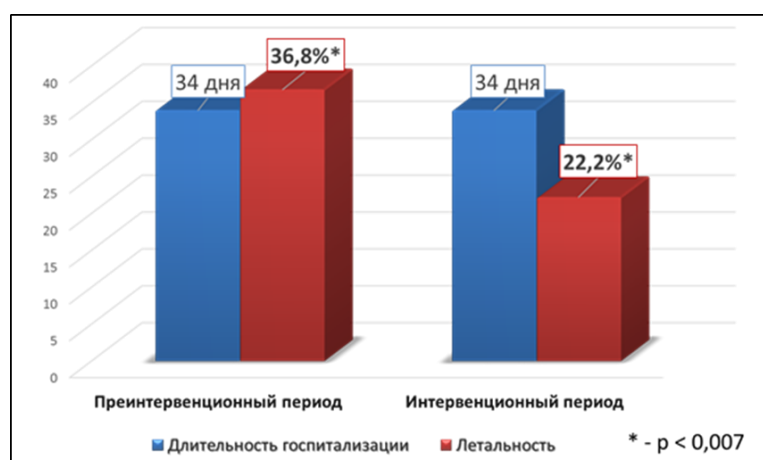


Рис. 7. Исходы госпитализации пациентов хирургического профиля с инфекцией кровотока.

Безусловно, такие позитивные изменения стали результатом уменьшения устойчивости к антибиотикам возбудителей хирургических инфекций, как одного из важнейших показателей патогенности и агрессии нозокомиальных микроорганизмов.

Помимо своего клинического значения внедрение Стратегии имело выраженный экономический эффект, который заключался в снижении общего потребления АМП в стационаре с 48,1 DDD/100 пациенто-дней до 28,4 DDD/100 пациенто-дней и возможности экономии денежных средств на приобретение антибиотиков более 21 млн. руб. ежегодно.

Все достигнутые результаты внедрения Стратегии получены в первую очередь благодаря снижению антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов. Практика показала, что данные изменения устойчивости госпи-

тальной микробиоты к АМП не кажутся столь значимыми в сравнении с показателями клинической и экономической эффективности и часто недооцениваются практикующими врачами-хирургами и, особенно, администрацией лечебных учреждений. Однако, уровень антибиотикорезистентности в стационаре или его лечебных подразделениях является важнейшим критерием оценки эффективности АМТ в целом, так как проведение рациональной антибиотикотерапии в первую очередь ведет к снижению частоты инфекций, вызванных проблемными нозокомиальными возбудителями. Только после этого становится возможным эффективная стартовая АМТ, сокращение потребления антибиотиков и улучшение результатов лечения хирургических больных с инфекцией.

ВЫВОДЫ

1. Широкое распространение и высокий уровень антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов группы «ESKAPE» в стационаре ассоциируется со снижением эффективности АМТ и высокой летальностью, которая достигает 15,4% у хирургических пациентов, находящихся в ОАРИТ с тяжелой инфекцией. Высокий уровень устойчивости важнейших нозокомиальных возбудителей коррелирует с ростом потребления АМП до 52,2 DDD/100 пациенто-дней и экономических расходов на антибиотики, доля которых составляет 16,4% от общих расходов на лекарственные средства в многопрофильном хирургическом стационаре.
2. Обязательными компонентами стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре должны быть: мультидисциплинарная группа специалистов, принимающих ключевые решения о назначении антибиотиков; протоколы периоперационной АБП и эмпирической АМТ; качественный локальный микробиологический мониторинг; эффективная система инфекционного контроля (программа гигиены рук, скрининг и изоляция больных с мультире-

зистентными микроорганизмами, качественная дезинфекция), многоуровневые образовательные программы для медицинского персонала; внутренний аудит эффективности реализации программы.

3. Внедрение стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре позволяет достоверно снизить: распространённость потенциальных возбудителей «ESKAPE» ($p < 0,01$), таких как *E. faecium* с 1,4% до 0,3%, *K. pneumoniae* с 15,1% до 9,9%, *P. aeruginosa* с 9,7% до 5,4%, *A. baumannii/haemolyticus* с 7,0% до 3,3%; частоту продукции БЛРС энтеробактериями с 61,8% до 50,8%, $p < 0,01$; частоту резистентности к карбапенемам среди грамотрицательных бактерий с 32,4% до 24,3%, $p < 0,01$; ИЛУ ($p < 0,001$) для *K. pneumoniae* с 0,728 до 0,595, *P. aeruginosa* с 0,721 до 0,596, *A. baumannii/haemolyticus* с 0,96 до 0,889. При этом происходит компенсаторный рост частоты выделения *E. coli* с 10,4% до 12,7%, $p < 0,01$ с увеличением ее ИЛУ с 0,325 до 0,382, $p < 0,05$.
4. Главными элементами управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре являются протоколы эмпирической АМТ и периоперационной АБП, которые включают наиболее эффективные антибиотики с учетом данных локальной антибиотикорезистентности. Изменение потребления АМП, регламентированное протоколами значительно меняет картину антибиотикорезистентности: снижение использования малоэффективных цефалоспоринов III-IV поколения, в том числе защищенных, приводит к повышению чувствительности *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus* практически ко всем группам антибиотиков; увеличение использования в схемах лечения хирургической инфекции карбапенемов 1 группы, новых тетрациклинов и полимиксинов ведет к снижению резистентности *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus* к карбапенемам 2 группы и фторхинолонам. Расширение показаний для назначения защищенных пенициллинов и, в меньшей степени, ЦС I поколения в схемах периоперационной АБП является

причиной роста устойчивости *E. coli* к ЦС всех поколений, защищенным пенициллинам и фторхинолонам.

5. Наиболее часто хирургическая инфекция развивается после открытых высокотравматичных операций без применения миниинвазивных хирургических технологий. В структуре тяжелобольных с хирургической инфекцией в ОАРИТ доля пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями составляет: после операций в сердечно-сосудистой хирургии – 12,9%, после операций по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза – 10,9%.
6. Снижение уровня устойчивости к АМП важнейших нозокомиальных микроорганизмов в стационаре, как результат реализации стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью, ведет к достоверному сокращению общей продолжительности курса АМТ у хирургических пациентов с инфекцией с 12 дн. до 9 дн., $p < 0,001$ и количества дней АМТ на 1 хирургического больного с 7 дн. до 6 дн., $p < 0,01$ за счет повышения эффективности стартовой эмпирической АМТ.
7. Повышение чувствительности нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам в результате внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в стационаре ассоциируется с достоверным сокращением частоты мультифокальной инфекции (2 и более очага инфекции у 1 больного) у хирургических больных в ОАРИТ с 20,4% до 14,5%, $p < 0,016$ и уменьшением летальности с 15,4% до 9,3%, $p < 0,01$ у пациентов хирургического профиля с инфекцией, при этом длительность госпитализации в ОАРИТ значимо не изменяется.
8. Реализация стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в стационаре ведет к качественному изменению этиологической структуры бактериемий у хирургических больных с уменьшением доли *Candida spp.* (с 8,6% до 2,8%, $p = 0,011$) и таких возбудителей группы «ESKAPE» как неферментирующие грамотрицательные бактерии, обладающие множественной устойчивостью к АМП (с 14,8% до 4,7%, $p < 0,0001$)

и ванкомицинрезистентный *E. faecium* (с 3,0% до 0, $p=0,0008$). Изменение этиологической структуры инфекций кровотока позволяет достоверно снизить частоту бактериемий при легочной инфекции (с 38,9% до 22,8%, $p<0,0001$), ИКМТ (с 25,8% до 13,2%, $p<0,0001$) и мультифокальной инфекции (с 15,1% до 4,7%, $p<0,0001$). Результатом этих позитивных изменений является сокращение летальности с 36,8% до 22,2%, $p<0,01$ в группе хирургических больных, у которых инфекция осложнилась развитием бактериемии.

9. Создание и внедрение стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре достоверно снижает уровень устойчивости нозокомиальной микробиоты, что позволяет уменьшить общее потребление АМП в стационаре с 48,1 DDD/100 пациенто-дней до 28,4 DDD/100 пациенто-дней и обеспечить снижение экономических расходов на антибиотики более чем на 21 млн. руб. ежегодно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В хирургическом стационаре необходимо регулярно контролировать распространенность и уровень антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов группы «ESKAPE» для прогнозирования эффективности АМП и клинических исходов у хирургических больных. В качестве показателей уровня антибиотикорезистентности в хирургическом стационаре рекомендуется использовать частоту выделения потенциальных возбудителей «ESKAPE» с обязательной оценкой у них продукции основных детерминант устойчивости к антибиотикам и ИЛУ.
2. Разработку стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре целесообразно проводить на основе анализа влияния каждого отдельного мероприятия на устойчивость нозокомиальных микроорганизмов и включать в Стратегию только опции с максимальной эффективностью в этом отношении. В муль-

тидисциплинарную группу обязательно должны войти представители администрации стационара и заведующие хирургическими отделениями, обладающие реальными рычагами управления лечебным процессом и пользующиеся признанным авторитетом среди коллег. При ограниченном ресурсе специалистов по рациональному использованию АМП в ЛПУ в качестве оптимального варианта стратегии ограничения применения антибиотиков необходимо использовать внутренние протоколы периоперационной АБП и эмпирической АМТ, основанные на данных о локальной антибиотикорезистентности возбудителей.

3. В многопрофильном хирургическом стационаре при создании протоколов эмпирической антибиотикотерапии и периоперационной АБП необходимо учитывать вероятность изменения антибиотикорезистентности в зависимости от уровня потребления определенных классов антибиотиков. С целью повышения чувствительности нозокомиальных грамотрицательных возбудителей рекомендуется: ограничить применение цефалоспоринов III-IV поколения для профилактики и терапии; при лечении хирургических инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями использовать карбапенемы 1 группы без антисинегнойной активности; карбапенемы 2 группы, новые тетрациклины и полимиксины применять преимущественно для лечения инфекций, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями; в схемах периоперационной АБП основными препаратами должны быть цефалоспорины I поколения, защищенные пенициллины должны использоваться только при операциях с вероятной микробной контаминацией анаэробными микроорганизмами.
4. При планировании и выполнении открытых высокотравматичных хирургических вмешательств в сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии, с учетом высокого риска послеоперационных инфекционных осложнений, наряду со строгим соблюдением мер инфекционного контроля в периоперационном периоде, необходимо проводить предоперационный

скрининг на колонизацию пациента полирезистентными микроорганизмами и в соответствии с этим планировать объем и характер периоперационной АБП, а также, при необходимости, эмпирической АМТ.

5. Для контроля эффективности лечения хирургических больных с инфекцией в стационаре необходимо регулярно оценивать такие ключевые показатели, как длительность курса АМТ при хирургических инфекциях, количество дней АМТ на 1 хирургического больного, длительность госпитализации в ОАРИТ и стационар, летальность, которые отражают уровень устойчивости возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам и эффективность мероприятий по ее сдерживанию.
6. Эффективность отдельных мероприятий по мониторингу и управлению антибиотикорезистентностью в стационаре рекомендуется оценивать по этиологической структуре бактериемии у хирургических больных. Результативность мер инфекционного контроля отражает частота бактериемии, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями и MRSA, при этом частота кандидемии, бактериемии, вызванной БЛРС-продуцирующим энтеробактериями и ванкомицин-резистентным энтерококком в большей степени зависит от качества проводимой АМТ.
7. С учетом того, что создание стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре требует больших интеллектуальных, трудовых, финансовых и материальных ресурсов целесообразно проводить ежегодный анализ ее экономической эффективности по таким показателям как длительность госпитализации и средняя стоимость койко-дня пациента с хирургической инфекцией, а также общие экономические расходы стационара на антибиотики и изменение структуры их потребления.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

I. В изданиях, рекомендованных ВАК министерства образования и науки РФ:

1. Гусаров В.Г. Влияние протокола профилактики пневмонии на результаты лечения больных в остром периоде инсульта / В.Г. Гусаров М.Н. Замятин, Б.А. Теплых, М.Г. Жаботинская, Ю.О. Сагильдина, В.С. Павлова // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 34–36.
2. Гусаров В.Г. Диагностика и факторы риска нозокомиальной пневмонии у больных тяжелым инсультом / В.Г. Гусаров, М.Н. Замятин, Б.А. Теплых, В.Г. Бардаков, Д.А. Пихута, О.Ю. Броннов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Том 7, № 2. – С. 59–65.
3. Стойко Ю.М. Успешное лечение пациентки с гангренозным холециститом, осложненным полиорганной недостаточностью / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, И.Л. Андрейцев, Е.А. Шестаков, В.Г. Гусаров, О.В. Юдина // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Том 8, № 1. – С. 141–142.
4. Гусаров В.Г. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, М.Н. Замятин, Б.А. Теплых, И.В. Оприщенко, Н.М. Гогиберидзе, Е.Е. Нестерова, Н.Н. Лашенкова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Том 9, № 3. – С. 108 – 112.
5. Пивкина А.И. Качественный ухода за полостью рта у больных на ИВЛ – пути решения проблемы (сестринское исследование) / А.И. Пивкина, В.Г. Гусаров, И.В. Животнева, Г.Е. Бодунова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Том 9, № 2. – С. 75 – 78.
6. Гусаров В.Г. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, Е.Е. Нестерова, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова, Н.А. Силаева, А.Б. Тертицкая, Б.А. Теплых, Ю.И. Гороховатский, М.Н. Замятин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Том 20, № 5. – С. 11-18.

7. Гусаров В.Г. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, Е.Е. Нестерова, И.В. Оприщенко, Н.В. Петрова, М.Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Том 10, № 4. – С. 103-100.
8. Гусаров В.Г. Отдаленные результаты длительной интенсивной терапии пациента с тяжелой церебральной недостаточностью на фоне рецидивирующего гнойного вендрикулита, вызванного полирезистентной *Klebsiella pneumoniae* / В.Г. Гусаров, В.В. Германович, О.И. Виноградов, О.В. Юдина, М.В. Дементиев, Р.З. Абдулагаева, М.Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Том 11, № 1. – С. 138-137.
9. Карпов О.Э. Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях / О.Э. Карпов, В.Г. Гусаров, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова, М.В. Дементиев, Д.Н. Шилкин, Е.Е. Нестерова, М.Н. Замятин // Общая реаниматология. – 2016. – Том 12, № 6. – С. 39-48.
10. Гусаров В.Г. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре / В.Г. Гусаров, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова, М.В. Дементиев, Д.Н. Шилкин, Е.Е. Нестерова, М.Н. Замятин // Медицинский алфавит. – 2016. – Том 33, № 4. – Неотложная медицина. – С. 28-24.
11. Тюрин В.П. Инфекция под биопленкой – «новая» проблема у больных в критическом состоянии (Клиническое наблюдение) / В.П. Тюрин, М.Н. Замятин, В.Г. Гусаров, В.Д. Даминов, М.В. Лузин, Д.Н. Шилкин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Том 12, № 1. – С. 103-105.

12. Гусаров В.Г. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, О.Э. Карпов, М.В. Дементьенко, Е.Е. Нестерова, Н.Н. Лашенкова, М.Н. Замятин // Медицинский вестник юга России. – 2017. – Том 8, № 1. – С. 44-50.
13. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Том 12, № 2. – С. 95-102.
14. Яковлев С.Я. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы / В.Б. Белобородов, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, В.Г. Гусаров, Е.В. Елисеева, М.В. Журавлева, М.Н. Замятин, С.К. Зырянов, В.Г. Кулес, Д.А. Попов, Д.Н. Проценко, С.В. Сидоренко, М.П. Суворова, С.В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 7.1. Хирургия. – С. 15–51.

II. в других изданиях:

15. Микробиологический профиль возбудителей ИВЛ-ассоциированной пневмонии в ОРИТ НМХЦ им. Н.И. Пирогова : материалы IV Международного конгресса по респираторной поддержке (Красноярск, 14-17 сентября 2013 г.) / Красноярск : [б. и.], 2013. – С. 194.
16. Гусаров В.Г. Антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий: возможности позитивных изменений в повседневной клинической практике / В.Г. Гусаров, И.В. Оприщенко, Е.Е. Нестерова, Е.С. Прохорова, Н.Н. Лашенкова, М.Н. Замятин // Клиническая патофизиология. – 2014. – № 3. – С. 40–46.
17. The changing level of antibiotic resistance of nosocomial microorganisms in the multidisciplinary hospital as a result of the empiric antimicrobial therapy

protocol implementation [Electronic resource] / V. Gusarov [et al.] // Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1¤t_page=1&search_term=Gusarov

18. Влияние протокола эмпирической антимикробной терапии на уровень потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре и показатели качества лечения больных инфекцией : материалы XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 19-20 ноября 2015 г.) / М. : [б. и.], 2015. – С. 34-33.
19. Гусаров В.Г. Зависимость уровня микробной резистентности от потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров, Е.Е. Нестерова, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова, М.Н. Замятин // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 3. – С. 55-49.
20. Этиологическая структура бактериемий в многопрофильном хирургическом стационаре: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) : материалы XII Всероссийской ежегодной конференции с международным участием «Проблема инфекций при критических состояниях» (Москва, 1–2 июня 2016 г.). – М. : [б. и.], 2016. – С. 70-69.
21. Управление назначением антибиотиков в многопрофильном хирургическом стационаре: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) : материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия – XXI век: соединяя традиции и инновации» (Москва, 6-8 июня 2016 г.). – М.: [б. и.], 2016. – С. 41.
22. Медицинская информационная система как основа формирования стратегии управления назначением антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в многопрофильном хирургическом стационаре / М.Н. Замятин, В.Г. Гусаров, Н.Н. Лашенкова, Н.В. Петрова // Автоматизация про-

цессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения : научные труды / под ред. О.Э. Карпова. — М. : Деловой экспресс, 2016. — 388 с.

23.Изменение роли возбудителей группы ESKAPE в этиологии инфекционных осложнений в многопрофильном хирургическом стационаре: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии : материалы XV съезда федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 17-20 сентября 2016 г.) . – М. : [б. и.], 2016. – С: 310-309.

24.Influence of antibiotic stewardship program on etiology and clinical outcomes in bacteriemic patients in a multidisciplinary surgical hospital [Electronic resource] / V. Gusarov [et al.] // Intensive Care Medicine Experimental. – 2016. Vol. 4, Suppl. 1. – Mode of access: <https://icm-experimental.springeropen.com/articles/10.1186/s40635-016-0098-x>. DOI 10.1186/s40635-016-0098-x. – Date of access: 29.09.2016

25.The assessment of bacterial load in ICU nosocomial pneumonia [Electronic resource] / E. Chernevskaya [et al.] // Critical Care. – 2017. – Vol. 21, Suppl. 1. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374592/> DOI: 10.1186/s13054-017-1629-x. – Date of access: 21.03.2017

III. учебно-методические рекомендации:

26.Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации / под ред. С.В.Яковлева, М.В.Журавлевой, Д.Н.Проценко, В.Б.Белобородова. – М. : [б. и.], 2016. – 100 с.