

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Гусаров Виталий Геннадьевич

**СТРАТЕГИЯ МОНИТОРИНГА И УПРАВЛЕНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ
У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ
СТАЦИОНАРЕ**

Специальность 14.01.17 - хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

- член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор Карпов О.Э.
- доктор медицинских наук,
профессор Замятин М.Н.

Москва, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы (обзор литературы)	19
1.1. Эпидемиология, факторы риска и этиологическая структура хирургических инфекций	19
1.2. Традиционные и инновационные методы снижения частоты хирургических инфекций	34
1.3. Устойчивость возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам, причины ее формирования, предпосылки для управления антибиотикорезистентностью	43
1.4. Методы контроля и управления антибиотикорезистентностью возбудителей	49
Глава 2. Материалы и методы исследования	64
2.1. Дизайн исследования	64
2.2. Критерии оценки распространенности и уровня антибиотикорезистентности проблемных нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций в стационаре	69
2.3. Критерии включения пациентов в исследование	72
2.4. Оценка качества антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией	73
2.4.1. Общая характеристика хирургических больных с инфекцией	73
2.4.2. Характеристика хирургической патологии и оперативных вмешательств у больных, включенных в исследование	74
2.4.3. Показатели оценки качества антимикробной терапии и исходов у хирургических больных с инфекцией	78

2.5. Оценка этиологической структуры и клинических исходов у хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией.	79
2.5.1. Общая характеристика хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией	79
2.5.2. Характеристика хирургических вмешательств у больных с инфекцией, осложненной бактериемией	80
2.5.3. Критерии оценки эффективности лечения хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией	83
2.6. Оценка экономической эффективности стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью	83
2.7. Сравнимые периоды исследования	84
2.8. Статистическая обработка данных	85
Глава 3. Зависимость клинических исходов у хирургических больных с инфекцией от уровня антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре	86
3.1. Инновационные методы профилактики хирургических инфекций в многопрофильном стационаре	86
3.2. Алгоритм диагностики хирургической инфекции в многопрофильном стационаре	105
3.3. Оценка уровня антибиотикорезистентности в стационаре и его влияние на клинические исходы у хирургических пациентов с инфекцией	115
Глава 4. Стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре	129
4.1. Основные элементы стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью	129
4.2. Изменение распространенности проблемных нозокомиальных	137

возбудителей хирургических инфекций после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью	
4.3. Изменение уровня устойчивости нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью	140
Глава 5. Влияние стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью на результаты лечения хирургических пациентов с инфекцией в многопрофильном стационаре	153
5.1. Оценка качества антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией	153
5.2. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у больных с хирургической инфекцией	164
5.3. Экономическая эффективность внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре	172
Заключение	175
Выводы	191
Практические рекомендации	195
Список литературы	198

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибиотикопрофилактика
АД	– артериальное давление
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АМП	– антимикробные препараты
АМТ	– антимикробная терапия
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония
ГКС	– глюкокортикостероиды
Гр-	– грамотрицательный
Гр+	– грамположительный
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАИ	– интраабдоминальная инфекция
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИКМТ	– инфекция кожи и мягких тканей
ИЛУ	– индекс лекарственной устойчивости
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИОХВ	– инфекция области хирургического вмешательства
ИСМП	– инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи
КАИК	– катетер-ассоциированная инфекция кровотока
КТ	– компьютерная томография
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
МИС	– медицинская информационная система
МИТ	– минимально инвазивные технологии
НПП	– нозокомиальная послеоперационная пневмония
НФГОБ	– неферментирующие грамотрицательные бактерии

ОАРИТ	– отделение анестезиологии реанимации интенсивной терапии
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРИТ	– отделение реанимации интенсивной терапии
ПКТ	– прокальцитонин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РТВ	– рентгенотелевидение
РФ	– Российская Федерация
СКАТ	– стратегия контроля антимикробной терапии
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ФК	– функциональный класс
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВК	– центральный венозный катетер
ЦС	– цефалоспорины
АРАСНЕ	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDB	– Antibiotic Resistance Genes Database
ASP	– Antibiotic Stewardship Program
CP+	– Carbapenemase-Producing
mCPIS	– modified Clinical Pulmonary Infection Score
DDD	– Defined Daily Dose
ESBL	– Extended Spectrum Beta-Lactamase
ESKAPE	– группа нозокомальных микроорганизмов, включающая, ванкомицинрезистентный <i>Enterococcus faecium</i> , метициллинрезистентный <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , продуцирующая карбапенемазы, <i>Acinetobacter baumannii/hemolyticus</i> , обладающий множественной резистентностью к антибиотикам, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , обладающая множественной резистентностью к

антибиотикам, *Enterobacteriaceae*, продуцирующие бета-
лактамазы расширенного спектра

MALDI-TOF	– Matrix-Assisted laser Desorption/ionization Time-of-Flight
MDR	– Multiple Drug Resistance
MRSA	– Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MRSE	– Methicillin-Resistant Staphylococcus Epidermidis
PDR	– Pandrug Resistance
SAPS	– Simplified Acute Physiology Score
SOFA	– Sepsis-related Organ Failure Assessment
VRE	– Vancomycin Resistant Enterococcus
VSE	– Vancomycin Sensitive Enterococcus
XDR	– Extensively Drug Resistant

ВВЕДЕНИЕ

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, 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, 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], инфекции 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 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, связанных с оказанием медицинской помощи, 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 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 стратегии контроля антимикробной терапии 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 1 группы без антисинегнойной активности при лечении хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, преимущественное применение цефалоспоринов I поколения и защищенных пенициллинов в схемах периоперационной антибиотикопрофилактики 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, 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 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, 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, 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. 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 ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты исследований по теме настоящей диссертации были доложены:

1. IV Международный конгресс по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы, (Москва, 2014);
2. XVI Международный конгресс по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, (Москва, 2014);
3. X Всероссийской конференции "Проблема инфекции при критических состояниях", (Москва, 2014);
4. XVI Российская конференция «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии», (Москва, 2014);
5. VII ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням, (Москва, 2015);
6. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (Copenhagen, Denmark, 2015);
7. XVII Международный конгресс по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, (Москва, 2015);

8. XI Всероссийской конференции «Проблема инфекции при критических состояниях», (Москва, 2015);
9. XVII всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях», (Москва, 2015);
10. Всероссийская научно-практическая конференция «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2015), (Москва, 2015);
11. IX Научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения», (Москва, 2015);
12. Всероссийский конгресс с международным участием «Хирургия – XXI век: соединяя традиции и инновации», (Москва, 2016);
13. XII Всероссийская ежегодная конференция с международным участием «Проблема инфекции при критических состояниях», (Москва, 2016);
14. 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов России, (Москва, 2016);
15. 29th European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Annual Congress, (Milano, Italy, 2016);
16. XV межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека», (Астрахань, 2016);
17. Всероссийская научно-практическая конференция «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2016), (Москва, 2016);
18. Краевая научно-практическая конференция «Система контроля антимикробной терапии (СКАТ): как это работает», (Краснодар 2016 года);
19. Межрегиональная научно-практическая конференция «Клинические жемчужины анестезии и интенсивной терапии в абдоминальной хирургии», (Нижний Новгород, 2016);

20.37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine
(Brussels, Belgium, 2017);

21.27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
(Vienna, Austria, 2017);

22.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 работы зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 50 рисунками.

ГЛАВА 1. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, факторы риска и этиологическая структура хирургических инфекций

Проблема гнойных осложнений в хирургии имеет длительную и драматичную историю. Еще в середине XVIII века Н.И. Пирогов писал в «Началах общей военно-полевой хирургии»: «Если я оглянусь на кладбище, где схоронены зараженные в госпиталях, то не знаю, чему больше удивляться: стоицизму ли хирургов или доверию, которым продолжают пользоваться госпитали у правительства и общества. Можно ли ожидать истинного прогресса, пока врачи и правительства не выступят на новый путь и не примутся общими силами уничтожать источники госпитальных миазм» [73]. С того времени минуло более 150 лет, но хирургическая инфекция продолжает оставаться краеугольным камнем для специалистов разных профилей.

До применения асептики и антисептики вторичное заживление ран через нагноение являлось нормой. На современном этапе, когда в арсенале хирурга есть новые технологии оказания медицинской помощи, самые современные антибиотики и антисептики проблема послеоперационных инфекционных осложнений продолжает оставаться актуальной. Безусловно, развитие хирургической инфекции значительно ухудшает прогноз для пациента, увеличивает длительность госпитализации, расходы на лечение и риск неблагоприятного исхода. По данным Французова В.Н. в РФ летальность в группе больных с гнойными хирургическими заболеваниями и послеоперационными осложнениями колеблется от 4,7 до 5,0% (2004 г.), а при ряде заболеваний (диабетическая гангрена конечности, абсцесс легкого, эмпиема плевры и др.) – от 10 до 50%. Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений при проведении плановых операций составляет в

среднем по стране 6,5%, при этом гнойно-септическими осложнениями обусловлены до 50% летальных исходов после различных хирургических вмешательств. По данным отдельных клиник, занимающихся проблемами гнойно-септической хирургии, общая летальность при хирургическом сепсисе составляет 17,85% [123].

Следует помнить, что хирургическая инфекция в большинстве случаев по своей сути является структурной частью инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) и несет в себе все клинические, экономические и социальные последствия, характерные для этого вида инфекций. Это объясняет необходимость рассмотрения проблемы хирургических инфекций в призме медицинского и социального значения ИСМП.

Если обратиться к официальным данным, ежегодно публикуемым в Государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ, в нашей стране регистрируется примерно 30 тыс. случаев ИСМП в год ($\approx 0,8$ на 1 000 пациентов). В целом по стране в 2015 г. в медицинских организациях было зарегистрировано 23 006 случаев ИСМП, что на 5,4 % меньше числа случаев ИСМП, зарегистрированных в 2014 г. – 24 308 случаев и на 8,9 % меньше числа случаев ИСМП в 2013 г. – 25 253 случая [67]. К сожалению, указанные данные вселяют ложный оптимизм и значительно недооценены по целому ряду причин, главной из которых является ненадлежащий учет случаев ИСМП в медицинских учреждениях. По оценкам ведущих российских экспертов ежегодное количество ИСМП в РФ составляет 2,3–2,5 млн. случаев, а ежегодные экономические потери превышают 5 млрд. рублей [80; 115; 144]. Тем не менее, структура инфекций, представленная в Государственном докладе, весьма реалистична. В докладе указано, что в 2015 году наибольшее число ИСМП – 32,5-35,0% всех случаев регистрируется в хирургических стационарах, а в структуре ИСМП по-прежнему доминируют послеоперационные гнойно-септические инфекции, которые составили

24,7%, на втором месте – пневмонии (в том числе послеоперационные) 21,3% [67].

Проведенное недавно российское эпидемиологическое исследование ЭРГИНИ, результаты которого были опубликованы в 2016 году, показало, что распространенность ИСМП составляет 7,61% (95%ДИ 6,81%, 8,50%). Большая часть инфекций была выявлена у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 27,6%, в отделениях хирургии – 3,8%, урологии – 3,8%. По локализации инфекции распределились следующим образом, наибольшими по частоте были инфекции нижних дыхательных путей – 39,6%, второе место заняли инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 16,7%, далее инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) – 14,3% и интраабдоминальные инфекции (ИАИ) – 9,9%. Летальность среди пациентов с ИСМП была в 5,5 раз выше, чем у больных без инфекции (16,5% против 3,0%). Развитие нозокомиальной инфекции сопровождалось почти двукратным увеличением длительности госпитализации $24,6 \pm 11,4$ против $16,2 \pm 15,3$ дня [144].

Распространенность нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы была определена в исследовании М`ЭРГИНИ, она оказалась выше, чем в целом по России, и составила 10,08% (95% ДИ 8,63%, 11,69%). Наиболее часто нозокомиальные инфекции также регистрировались в ОРИТ – 35,7%, распространенность нозокомиальных инфекций в терапии и хирургии была примерно одинаковой – 6,94% и 4,52%. Структура нозокомиальных инфекций по локализации совпадала с общероссийской: инфекции нижних дыхательных путей – 42,4%, ИМВП – 19,0%, ИКМТ – 13,4%, ИАИ – 11,4%. Нозокомиальные инфекции характеризовались более тяжелым течением по сравнению с внебольничными. Частота развития тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью (36,1%) и септического шока (8,3%) при нозокомиальной инфекции была достоверно выше по сравнению с внебольничными инфекциями (14,9% и 0%). Возникновение нозокомиальной инфекции приводило к увеличению срока госпитализации взрослых

пациентов в 1,4 раза или в среднем на 6,6 дней, а также увеличению летальности в 6 раз по сравнению с пациентами без нозокомиальной инфекции (18,6 и 3,1% соответственно), различия высоко достоверные ($\chi^2 = 78,83$, $P < 0,0001$) [144].

Все нозологическое разнообразие хирургической инфекции можно условно распределить на два больших раздела: первый – собственно первичные гнойно-воспалительные хирургические заболевания и ИОХВ, второй – ИСМП, которые развиваются у пациентов в послеоперационном периоде и часто не имеют отношения непосредственно к области хирургического вмешательства, как правило к ним относят послеоперационные инфекции нижних дыхательных путей, катетер-ассоциированные ИМВП и катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК).

Первичные гнойно-воспалительные хирургические заболевания и инфекции области хирургического вмешательства

Согласно данным, полученным Смоленским НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, частота развития ИОХВ в России достаточно высока и достигает, например, для хирургических вмешательств с абдоминальным доступом на толстой кишке до 20% на госпитальном этапе при ретроспективной регистрации [114]. К сожалению, похожие данные можно видеть и в публикациях других отечественных исследователей, в настоящее время частота случаев инфекций операционных ран колеблется от 3 до 45%, во многих ситуациях этот процент сопоставим с показателями, имевшими место в доантибиотическую эпоху [2; 25; 76]. Результаты исследований зарубежных коллег приводят не менее удручающую статистику. В них говорится о том, что ИОХВ занимают 2–3 место по частоте (15–20%) среди всех нозокомиальных инфекций с тенденцией к росту как в абсолютных,

так и относительных цифрах [263; 281; 287; 346; 352], ИОХВ остаются самой частой (до 77%) причиной послеоперационной летальности [156; 264].

Не менее интересна статистика, касающаяся частоты и результатов лечения отдельных нозологических форм хирургической инфекции. В работе Шуркалина Б.К. и соавт. показано, что частота хирургической инфекции у пациентов, оперированных по поводу заболеваний толстой кишки, составляет 32,2%. При этом летальность в этой группе больных равна 10,1%, причем основной причиной неблагоприятных исходов является развитие перитонита [209]. Частота инфекционных осложнений после операций по поводу аневризмы брюшного отдела аорты составляет по данным некоторых авторов 5,8% [129], их развитие также сопровождается высокой летальностью.

Другой актуальной проблемой хирургии остается острый деструктивный панкреатит, общая летальность при тяжелых его формах на протяжении последних десятилетий сохраняется на уровне 10–30% и достигает при инфицированном панкреонекрозе от 15% до 80–85% [234]. Работы российских авторов приводят похожие данные, в настоящее время около 70% летальных исходов приходится на фазу гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита, которые и определяют исход заболевания в целом [23; 120].

В гнойно-септической хирургии существует ряд заболеваний, развитие которых не оказывает значимого влияния на летальность, но при этом ведет к увеличению сроков госпитализации и необходимости этапного хирургического лечения. К таким заболеваниям, например, относятся гнойные поражения мягких тканей кисти. Несмотря на большое разнообразие различных методов лечения гнойных заболеваний пальцев кисти, процесс нередко продолжает прогрессировать, приводя в 25–30% наблюдений к повторным операциям [53; 169; 350]. При этом длительность лечения этих больных затягивается до 30–34 суток [44; 51; 128].

Новую эру в гнойно-септической хирургии открыло внедрение вариантов хирургических вмешательств в использовании различных имплантатов. В последние годы продолжает увеличиваться количество инфекций, связанных с имплантируемыми устройствами, которые могут являться благодатной почвой для формирования микробных биопленок. К инфекциям, связанным с биопленкой относят глубокую перипротезную инфекцию после эндопротезирования суставов, инфекционный эндокардит, связанный с искусственными клапанами и электродами, КАИК, катетер-ассоциированную ИМВП и многие другие варианты инфекционных осложнений [73]. По данным Donlan R.M. и соавт. частота инфекций, связанных с имплантируемыми устройствами, колеблется от 1 до 50% в различных областях хирургии [213].

В связи с ростом количества эндопротезирований суставов становится актуальной проблема профилактики и лечения инфекционных осложнений в этой отрасли хирургии [147]. При эндопротезировании крупных суставов ситуация в ряде случаев осложняется возникновением имплантат-ассоциированной инфекции, главными особенностями которой являются: во-первых, наличие абиогенного компонента, способного адсорбировать на своей поверхности бактерии, и, во-вторых, развитие необычного варианта бактериальной колонизации абиогенной поверхности с формированием бактериальной биопленки [48]. Развитие такого вида ИОХВ в травматологии и ортопедии зачастую носит катастрофичный характер и ведет к удлинению сроков госпитализации, увеличению стоимости лечения, инвалидизации и в ряде случаев к неблагоприятному исходу. На первых этапах внедрения эндопротезирования крупных суставов до широкого использования метода периоперационной антибиотикопрофилактики (АБП) процент нагноений составлял от 6,8 до 11% и более. В настоящее время послеоперационные инфекционные осложнения при эндопротезировании крупных суставов развиваются не так часто. По данным Tentino J.R. и соавт. их частота равна 1,5–2,5% случаев от общего количества всех операций [356]. Похожую

статистику приводят и отечественные исследователи, частота перипротезной инфекции в РФ колеблется в пределах от 0 до 5-6% [48]. По данным Ежова И.Ю. и соавт. в течение 2006–2008 гг. в Нижегородском НИИТО ранние гнойные осложнения после эндопротезирования крупных суставов возникли у 33 (3,7%) из 881 пациента [24]. Интересным представляется проведенный Американской Академией хирургов-ортопедов анализ прогноза развития перипротезной инфекции. По данным Академии уровень гнойных осложнений в настоящее время составляет 1–2% (около 2000 случаев в год), а глубокой перипротезной инфекции – 0,2–1% и более, но лечение каждого случая осложнений требует расхода от 50 до 75 тыс. долларов. С внедрением обязательных мер профилактики инфекционные осложнения составили от 0,2 до 2,4%. Эти данные согласуются с результатами исследований отечественных хирургов. Частота инфекционных осложнений после реэндопротезирования превышает 40%. По прогнозам несмотря на прогресс в оперативной технике и в дизайне эндопротезов, снижения количества ревизионных эндопротезирований не ожидается, и к 2030 году оно составит 22–25% от числа первичных эндопротезирований [6; 147; 243].

Послеоперационные ИСМП

В общей структуре гнойно-воспалительных инфекций хирургического стационара 11,5-27,8% носят нозокомиальный характер [14; 25], при этом наибольшему риску нозокомиальных инфекций подвержены хирургические пациенты ОРИТ, у которых частота их развития в 5–10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений [365]. По данным Гельфанда Б.Р. 75,4% больных в ОРИТ общего профиля являются хирургическими пациентами [19]. При этом гнойно-септические осложнения продолжают занимать первое место в структуре осложнений у реанимационных больных в г. Москве, их частота колеблется в пределах 58-66% без тенденции к снижению за последние годы [108].

Внедрение в широкую клиническую практику, в первую очередь в ОРИТ, новых диагностических и лечебных технологий заметно снизило

летальность при целом ряде критических состояний. При этом увеличилась концентрация в ОРИТ пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, полиорганной недостаточностью и сниженным порогом первичной эволюционной иммунорезистентности. Всё это привело к возникновению новой экологической ниши, в которой происходит бурная селекция субпопуляций микроорганизмов с новым набором детерминант устойчивости к факторам внешней среды и уникальной вирулентностью. Основной причиной развития ИСМП у таких больных является сам факт пребывания в стационаре, и, в отличие от инфекционных болезней, вызываемых специфическими возбудителями, спектр микробных агентов, ответственных за инфицирование пациента, в большей степени зависит от особенностей работы конкретного медицинского учреждения, нежели от локализации инфекционного процесса, эволюционных факторов адгезии патогена, инкубационного периода [45]. Риск развития инфекционных осложнений в стационаре определяется, прежде всего, тяжестью основной патологии, характером и выраженностью сопутствующих заболеваний, частотой использования инвазивных манипуляций, соблюдением мер профилактики [41; 55; 102]. Все вышеперечисленные факторы чётко указывают на юридическое определение нозокомиального инфекционного осложнения, как последствия недобросовестного оказания медицинской помощи, в условиях, когда сама окружающая среда становится не просто недружественной, а враждебной к человеку, находящемуся в критическом состоянии [96]!

Необходимость коррекции нарушения деятельности отдельных органов или целых физиологических систем предусматривает достаточно глубокое проникновение во внутреннюю среду организма человека с целью частичного протезирования или полного замещения их функции. Из наиболее частых вмешательств можно указать введение эндотрахеальной трубки в просвет дыхательных путей и ротоглотки, катетеризацию мочевого пузыря, обеспечение доступа в кровеносное русло, за счёт введения сосудистых

катетеров [41; 130]. При этом структура наиболее частых медицинских манипуляций полностью совпадает со структурой ИСМП.

С развитием отдельных современных технологий оказания хирургической помощи врачи стали сталкиваться с новыми нозологическими формами инфекционных осложнений, непосредственно не связанных с областью оперативного вмешательства, но от этого не менее опасных и часто приводящих к развитию септической полиорганной недостаточности. Так, в последние годы появились публикации, посвященные вопросу возникновения и патогенеза абдоминальных осложнений в раннем послеоперационном периоде после операций на сердце и крупных сосудах с искусственным кровообращением. В них указывается, что любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечной стенки, ведет к потере ее барьерной функции с последующей транслокацией бактерий и эндотоксина в системный кровоток, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Не менее значимым является факт, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как самый большой иммунный орган, обладает значительным провоспалительным потенциалом, биологическое значение которого заключается в активации иммунного ответа в случае проникновения микроорганизмов кишечной микробиоты за пределы его стенки. Если эта реакция избыточна, биологически активные вещества по лимфатическим сосудам, минуя портальную систему, поступают в кровоток и ведут к развитию острого поражения легких, дисфункции миокарда, поражению костного мозга, активации нейтрофилов и повреждению эндотелиоцитов [136]. При этом смертность от абдоминальных осложнений, связанных с синдромом кишечной недостаточности, в том числе после высокотравматичных операций по данным различных авторов продолжает оставаться крайне высокой – от 11 до 59% [23; 136; 138; 140; 203; 233].

Большой части пациентов, находящихся в ОРИТ после высокотравматичных хирургических вмешательств, с целью обеспечения

надёжного доступа в сосудистое русло требуется катетеризация одной, двух и более вен или артерий, при этом каждое вмешательство повышает риск возникновения ангиогенного сепсиса на 5–10%, а в случаях тяжелого полиорганного поражения (APACHE II > 20 баллов) – более чем на 15–20% [132]. Входными воротами является сам имплантируемый катетер, кожа вокруг катетера или инфицирование ложа внутрисосудистого устройства, а рутинно используемые пластырные или марлевые повязки создают необходимые условия для развития локального инфекционного процесса.

Главным механизмом развития инфекции дыхательных путей у больных в послеоперационном периоде является проникновение инфицированного содержимого ротовой полости и гортаноглотки в нижние отделы дыхательных путей. Известно, что при отсутствии надлежащего ухода колонизация ротоглотки и ротовой полости нозокомиальными микроорганизмами у пациентов в отделении реанимации развивается в течение ближайших 48 часов [326]. Реализоваться данный механизм может за счёт аспирации секрета из надманжеточного пространства в обход манжеты оротрахеальной или трахеостомической трубки. Наиболее значимым этот путь становится в условиях проведения постоянной глубокой седатации, миоплегии, использования антацидных препаратов, разрушающих естественные взаимоотношения между рефлексамы дыхательной и пищеварительной системы. Редким механизмом является гематогенный путь инфицирования лёгочной паренхимы [21; 32; 65; 93].

Основные механизмы инфицирования у пациентов с катетеризированным мочевым пузырем включают: присутствие остаточной мочи в мочевом пузыре; ишемическое повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря; механическое раздражение от присутствия катетера; формирование биопленки микроорганизмов на поверхности инородного тела. Развитие 95% всех послеоперационных ИМВП у пациентов ОРИТ связано именно с этими обстоятельствами [328]. Бактериурия или кандидурия имеет

место у 25% пациентов с установленным более 7 дней уретральным катетером, ежедневно риск инфицирования увеличивается на 5% [349].

Этиология хирургических инфекций

В хирургических стационарах продолжает расти число инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, ранее не проявлявшими активного участия в развитии послеоперационных гнойных осложнений [134]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования EPIC II основными возбудителями нозокомиальных инфекций являются представители семейства *Enterobacteriaceae* – 35,7% случаев всех инфекций, *Pseudomonasaeruginosa* – 19,9%, *Acinetobacterbaumannii/haemolyticus* – 8,8%, *Staphylococcus aureus* – 20,5%, *Enterococcus spp.* – 10,9%, *Candida spp.* – 17,0% [362]. В исследовании ЭРГИНИ ведущими возбудителями ИСМП были *Klebsiella spp.* 19,6%, *Escherichia coli* 12,2%, *Staphylococcus aureus* 11,2%, *Acinetobacter spp.* 10,9% [144].

Основными возбудителями абдоминальных инфекционных заболеваний и осложнений у хирургических больных являются грамотрицательные бактерии, особое место среди которых занимают представители энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. В общей структуре гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости грамположительные микроорганизмы составляют одну треть. При внутрибрюшных абсцессах различной локализации установлено преобладание анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциации с аэробами. Следует отметить, что в микробиологической структуре абдоминальных инфекционных осложнений, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы возбудителей: энтерококки, энтеробактер, ацинетобактер и псевдомонады, обладающие высокой поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных [2].

Большинство неосложненных хирургических ИКМТ являются примерами мономикробной этиологии, основными возбудителями при этом являются грамположительные кокки – *S. aureus* и *St. pyogenes*. Напротив, осложненные ИКМТ (некротический целлюлит и фасциит, инфицированные трофические язвы, пролежни, инфекции при синдроме диабетической стопы) являются инфекциями полимикробной этиологии. В этом случае встречаются комбинации грамположительных кокков (стафило-, стрепто- и энтерококки) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) с возможной ассоциацией с анаэробами (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии и др.). Особого внимания как этиологический агент осложненных ИКМТ, несомненно, заслуживает *P. aeruginosa*, частота выделения которой может достигать 11%. Нередко такие осложненные ИКМТ требуют своевременного и агрессивного хирургического вмешательства [65]. В исследовании Крайнюкова П.Е. и соавт. показано, что в гнойных очагах мягких тканей кисти золотистый стафилококк был доминирующей инфекцией, он высеивался в 427 (76,7%) случаях, в 83 (14,9%) наблюдениях обнаружили *S. epidermidis*, *St. pyogenes* высеивался у 27 (4,8%) пациентов, *E. coli* была обнаружена в 3 (0,5%) случаях [127]. Возбудителями инфекционного процесса у больных с синдромом диабетической стопы являются преимущественно грамположительные кокки (*S. aureus*, *Streptococcus* spp.), при этом штаммы золотистого стафилококка, резистентные к метициллину встречаются в 13,5% случаев у первичных пациентов и в 39,3% случаев у больных, имеющих операции на стопе в анамнезе. Зачастую выделяются и грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и проч.), причем этиологическая роль последних увеличивается при повторных операциях по поводу синдрома диабетической стопы [15; 29; 158]. При ИКМТ у больных сахарным диабетом все чаще встречаются штаммы, резистентные к традиционной антибиотикотерапии, предпосылкой этому служат предшествующие прием антибактериальных препаратов, госпитализации в стационары и оперативные вмешательства на

фоне общего иммунодефицита, поздних осложнений сахарного диабета, таких как микро- и макроангиопатии [101]. В этиологии такой специфической ИКМТ, как параэндопротезная инфекция, также существенное значение имеют антибиотикорезистентные возбудители внутрибольничных инфекций и разнообразные оппортунистические микробы-сапрофиты [24].

Этиологическая структура инфекций нижних дыхательных путей наиболее часто представлена аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacterspp.* Достаточно часто при пневмонии выделяют грамположительные бактерии, включая метициллинрезистентные *S. aureus* (MRSA). К микроорганизмам, которые не имеют этиологического значения при нозокомиальной пневмонии у пациентов без иммунодефицита, относятся *Streptococcusviridans*, *Enterococcuspp.*, коагулазанегативные стафилококки, *Neisseriaspp.*, грибы [65].

При нозокомиальных ИМВП доминирующими возбудителями являются представители энтеробактерий, такие как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Proteusspp.* Реже встречаются грамположительные кокки (*Enterococcuspp.*, *Staphylococcuspp.*) [4]. Нозокомиальная ИМВП является наибольшим из известных резервуаров, устойчивых к антибиотикам патогенных микроорганизмов [181].

В результате большинство основных возбудителей хирургических инфекций обладает большим потенциалом антибиотикорезистентности. Наиболее опасные из них с точки зрения устойчивости к антибиотикам и трудностей антимикробной терапии (АМТ) выделены в группу «ESKAPE», к ним относят *Enterococcusfaecium* VR – ванкомицинрезистентный *E. faecium*; *Staphylococcus aureus* MR – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; *Klebsiellapneumoniae* CP+ – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы; *Acinetobacterbaumannii* MDR – *Ac. baumannii*, обладающий полирезистентностью; *Pseudomonasaeruginosa* MDR – *Ps. aeruginosa*,

обладающая полирезистентностью; *Enterobacteriaceae* ESBL+ – грамотрицательные энтеробактерии (в первую очередь *K. pneumoniae* и *E. coli*), продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [177]. При этом развитие кандидемии и ESKAPE-ассоциированной бактериемии у стационарных больных, в том числе у больных после хирургических вмешательств, значительно увеличивает длительность госпитализации, стоимость лечения и риск неблагоприятного исхода [17; 78; 121; 162; 170; 354].

Таким образом, на сегодняшний день проблема хирургической инфекции остается одной из актуальнейших в здравоохранении, распространенность инфекционных осложнений в хирургии не имеет тенденции к уменьшению. Большая часть нозокомиальных инфекционных хирургических осложнений вызвана микроорганизмами с высоким потенциалом устойчивости к антибиотикам. Необходимость борьбы с инфекционными осложнениями послеоперационного периода имеет серьезный отрицательный экономический аспект – затраты на лечение больного с нозокомиальной инфекцией послеоперационного периода несравнимо выше, чем затраты на любые профилактические меры.

Отсутствие позитивной динамики в проблеме хирургической инфекции имеет под собой ряд биологических и социальных причин:

1. Укрупнение больниц с формированием особых эпидемиологических условий: большая плотность людей, преимущественно ослабленные пациенты, медицинский персонал, который при отсутствии надлежащего инфекционного контроля сам является переносчиком или даже постоянным носителем внутригоспитальных штаммов микроорганизмов. Это обстоятельство в условиях тесного контакта больных и медицинского персонала приводит к быстрому распространению патогенных возбудителей хирургических инфекций, в особенности посредством контактного механизма передачи.

2. Широкое распространение ятрогенного механизма передачи возбудителей хирургических инфекций, связанного с инвазивными вмешательствами. Инвазивные методы диагностики и лечения приводят к повреждению естественных барьеров антибактериальной защиты (кожа, слизистые), травмированию тканей с формированием некрозов, гематом, создавая «ворота» и субстрат для развития инфекции.

3. Нерациональное, иногда бесконтрольное применение антибиотиков, отсутствие в стационарах обоснованных протоколов их применения для лечения и профилактики заболеваний способствуют появлению лекарственно устойчивых микроорганизмов.

4. Формирование внутригоспитальных штаммов с высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды и средствам дезинфекции (ультрафиолетовое облучение, высушивание, действие дезинфицирующих средств).

5. Увеличение контингента пациентов группы риска (старческого возраста, больных с дефектами физического и психического развития, с иммунной недостаточностью (в том числе и когда она поддерживается искусственно) и т.п., редко выживавших в прошлом).

6. Снижение неспецифических защитных сил организма у населения в целом в силу его эволюционной неподготовленности к стремительно изменяющимся условиям в связи с загрязнением окружающей среды, изменением условий жизни населения (гиподинамия, стрессы, неблагоприятное воздействие химических и физических факторов) [92].

Немаловажным фактором, способствующим росту хирургической инфекции является и медленная психологическая перестройка части клиницистов, по-прежнему рассматривающих многие ИСМП (пневмония, пиелонефрит, воспалительные заболевания кожи, подкожной клетчатки и др.) как неинфекционную патологию и несвоевременно осуществляющих или вовсе не проводящих необходимые профилактические и противоэпидемические мероприятия [3; 13; 70; 80; 92].

1.2. Традиционные и инновационные методы снижения частоты хирургических инфекций

Все способы профилактики хирургической инфекции следует разделить на общие мероприятия, которые должны применяться при всех видах хирургических вмешательств и являться основой инфекционной безопасности в хирургии, и инновационные хирургические технологии, позволяющие уменьшить риск развития отдельных видов хирургических инфекций.

К общим мероприятиям по снижению количества послеоперационных инфекционных осложнений можно отнести:

- уменьшение экзогенного и эндогенного инфицирования хирургических ран во время операции путем соблюдения необходимых мер асептики и антисептики;
- бережное интраоперационное отношение к тканям, для уменьшения вероятности образования в ране зон ишемии, некроза и некробиоза;
- рациональную периоперационную АБП;
- усиление общей резистентности организма больного к микробной агрессии [92].

К инновационным хирургическим технологиям, позволяющим снизить вероятность развития хирургической инфекции, относят применение миниинвазивных методик оперативного вмешательства, роботизированную хирургию, использование антибактериальных покрытий для имплантатов, новые технологии профилактики послеоперационных ИВЛ-ассоциированных пневмоний и другие методы контроля инфекции.

Назаренко Г.И. и Шанин Ю.Н. в своей статье «Основы интервенционной медицины» характеризуют мини-инвазивную интервенционную медицину как одно из современных перспективных направлений развития здравоохранения. Они определили это направление развития, как мультидисциплинарный раздел клинической медицины, объединяющий миниинвазивные методы диагностики, лечения,

реабилитации под контролем визуализации. Основная цель интервенционной медицины — оценка состояния указанных систем на ранних стадиях развития заболевания с уменьшением объема и травматичности оказываемого лечебного пособия. Интервенционную медицину отличают:

- использование чрескожных доступов с сохранением целостности кожного покрова как функциональной системы;
- использование чрескожных доступов, катетеров, тонкостенных игл, других малотравматичных или атравматичных инструментов и способов;
- в ряде случаев отсутствие необходимости общего обезболивания (анестезии), нарушающей узловую элемент системы регуляции и все другие проявления жизнедеятельности;
- применение лучевых методов визуализации;
- высокая эффективность, малое нарушение целостности функциональных систем с сохранением их полезного приспособительного результата;
- относительно низкая себестоимость;
- высокая безопасность, сохранение транспортабельной функции системы движения, минимально необходимого самообслуживания и энтерального питания;
- возможность выполнения сосудистых и внесосудистых интервенций [58].

О совершенствовании хирургической техники и анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, появлении новых технологий выполнения сложных хирургических операций, которые позволили снизить количество осложнений, длительность госпитализации и послеоперационную летальность говорится и в работах других авторов, посвященных этой тематике [36; 39; 52; 61; 91; 265]. Актуальность рассматриваемой проблемы характеризуется неуклонным ростом заболеваемости населения и

расширением показаний для использования минимально инвазивных технологий лечения, что обусловлено стремлением повысить эффективность медицинской помощи пациентам и сократить число возможных осложнений [12]. Шевченко Ю.Л. и соавт. также указывают на то, что причиной инвалидизации больных является не только рецидив заболевания, но и обширные деформирующие послеоперационные рубцы, осложненные остаточные полости, гнойные лигатурные свищи, послеоперационные грыжи, спаечный процесс брюшной полости и др., т.е. следствия обширных травматичных хирургических доступов [135].

Все указанные особенности интервенционной медицины безусловно ведут к сокращению количества осложнений оперативных вмешательств, в том числе уменьшению частоты хирургической инфекции. На сегодняшний день интервенционные мини-инвазивные технологии нашли свое применение во многих направлениях медицины, в частности в сердечно-сосудистой хирургии, общей хирургии, урологии, травматологии-ортопедии, онкологии и других специальностях. Это подтверждается данными работ отечественных и зарубежных специалистов.

За последние десять лет накоплено достаточно доказательств преимущества лапароскопических и лапароскопически-ассистированных операций над открытыми лапаротомными операциями в абдоминальной хирургии [10]. Основными положительными моментами являются более быстрое восстановление после операции, меньшая частота послеоперационных осложнений, сокращение времени пребывания в стационаре [335]. В одной из работ указывается, что видеоэндоскопические операции имеют несомненные преимущества, связанные с минимальной травматизацией органов и тканей, а также ранней активизацией пациентов, что значительно уменьшает частоту послеоперационных осложнений. Малая инвазивность и постоянно растущие возможности эндовидеохирургии позволяют внести новые положения в тактику ведения больных острым панкреатитом [75]. Луцевич О.Э. с соавт. считают, что

применение лапароскопической техники в комплексном лечении перитонита позволяет избежать высокотравматичных повторных релапаротомий, малоэффективного дренирования брюшной полости и существенно улучшить результаты лечения этого грозного заболевания [50]. Миниинвазивные чрескожные вмешательства нашли свое применение при эхинококковых кистах печени, их использование также приводит к уменьшению частоты послеоперационных гнойных осложнений [63]. По данным Иванова В.В. и соавт. применение инновационных методов хирургического лечения пациентов с вентральными грыжами позволяет уменьшить вероятность развития гнойных послеоперационных осложнений [33].

В работе Стойко Ю.М. и соавт. показано, что внедрение видеоассистированных, в том числе и робот-ассистированных, методик выполнения передней резекции прямой кишки, использование современных сшивающих аппаратов можно считать перспективным направлением развития колоректальной хирургии, направленным на уменьшение количества брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки и улучшение качества жизни пациентов, в сочетании с достижением максимальной онкологической эффективности. В группе радикально оперированных больных раком прямой кишки осложнения отмечены в 4% случаях, при выполнении паллиативных операций – в 6,4%. В структуре ранних послеоперационных осложнений преобладали гнойно-воспалительные – 2,8% от всех осложнений. Наиболее часто ранние послеоперационные осложнения развились в группе больных после открытой операции Гартмана – 15,2%. Общая послеоперационная летальность составила 2,4% [110]. Жерносенко А.О. и соавт. отмечают, что достоверных различий в общей частоте развития послеоперационных осложнений между пациентами, оперированными на толстой кишке по открытой и лапароскопически-ассистированной методике не выявлено, однако более тяжелые осложнения возникали в группе лапаротомных операций [27]. В

другой работе доказано, что частота послеоперационных осложнений при лапароскопической аппендэктомии в среднем приблизительно в 5-8 раз меньше, чем при традиционной [109]. Эту же точку зрения разделяет большинство российских хирургов, лапароскопический доступ более чем в 4 раза снижает количество послеоперационных осложнений, т.е. практически исключает нагноение раны, расхождение ее краев, эвентрацию [64; 106; 107]. При этом летальность при традиционной аппендэктомии составляет 0,2%, а после выполнения лапароскопической аппендэктомии – 0,1-0,05% [122].

Другим перспективным высокотехнологичным направлением развития миниинвазивной хирургии считается робот-ассистированная хирургия. На сегодняшний день в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России накоплен богатейший передовой опыт проведения робот-ассистированных хирургических вмешательств в урологии, гинекологии, абдоминальной и торокальной хирургии и других областях. Ее использование также помогает снизить процент инфекционных осложнений по сравнению с открытыми вмешательствами [35]. По данным Нестерова С.Н. и соавт. [62] процент осложнений, в том числе инфекционных (катетер-ассоциированный уретрит, нозокомиальная пневмония, инфекция раны) после простатэктомии составил 24% при проведении операции по открытой методике и был почти в 2 раза меньше (13%) после робот-ассистированной простатэктомии. Российские данные подтверждаются более ранними работами зарубежных авторов [145; 225; 297].

Еще одним преимуществом, которым обладают миниинвазивные технологии, является возможность ранней активизации пациента вследствие отсутствия высокотравматичного хирургического доступа. Ранняя активизация больных приводит к уменьшению количества пневмоний [106] и других послеоперационных инфекций и позволяет в полной мере реализовать протоколы ускоренной реабилитации «fast-track» [271; 341], которые

являются самостоятельной технологией профилактики послеоперационных осложнений.

В настоящее время возвращается интерес к «нетрадиционным» методам уменьшения частоты нозокомиальной хирургической инфекции, в частности речь идет об отказе от рутинной установки дренажей после оперативного вмешательства. В свое время Howard Kelly (1858–1943) сказал: «Дренаж – это признание дефектной хирургии» [153; 318]. Проведенные среди хирургов опросы показывают, что более 60%, вообще не усматривают проблемы в выборе показаний к дренированию брюшной полости, более 50% уверены, что большое количество дренажей является благом [8; 18; 97; 358]. Тем не менее, почти 30% анкетированных хирургов были осведомлены о том, что существует точка зрения, указывающая на негативное влияние длительного стояния дренажей в брюшной полости при перитоните, но только 5% опрошенных смогли сформулировать аргументы в пользу отказа от дренирования брюшной полости [34; 124; 280; 255]. Доказано, что практически все внутрибрюшные дренажи забиваются фибрином и окружающими тканями в течение 24–48 часов и по сути дренируют сами себя. Спустя сутки вокруг дренажей образуются сращения, и их основная функция утрачивается, а введение через них антибиотиков в брюшную полость превращается в иллюзию, так как введение осуществляется в замкнутую полость [141].

Вызывают интерес современные технологии уменьшения частоты послеоперационной раневой инфекции. Давно известно, что несмотря на самые строгие меры асептики, абсолютно исключить микробное обсеменение операционной раны невозможно, так как сам больной и операционная бригада являются источником микробного загрязнения [5; 7; 69; 287]. Частота нагноения прямо зависит от степени чистоты раны, но даже при чистых ранах полностью исключить случаи послеоперационного нагноения не представляется возможным. Данное обстоятельство связано с тем, что в возникновении нагноения имеет значение не только вид и количество, но и

условия, которые создаются в ране. Так, по данным Кузина М.И. (1985) для возникновения воспаления в ране должно присутствовать не менее нескольких млн. микроорганизмов в грамме ткани, при наличии в ране некроза или инородного тела достаточно несколько десятков тысяч микробов, а при сочетании ишемии тканей и инородного тела это число может снижаться до нескольких сотен микроорганизмов [69]. Недавно было проведено сравнительное проспективное исследование, посвященное профилактике раневой инфекции. В исследование было включено 2088 пациентов, перенесших лапаротомию по поводу разнообразной хирургической патологии (вмешательство на органах ЖКТ, сосудах, а также по поводу опухолей). Исследователями установлено, что в группе пациентов, которым закрытие лапаротомной раны проводилось обычным шовным материалом, частота ИОХВ составила 10,8% (113/1045), в то время как в группе пациентов, у которых использовался шовный материал с триклозаном, частота таких осложнений составила 4,9% (51/1043), $p < 0,001$. Важной особенностью, подчеркивающей потенциал «антибактериальной» нити, являлся факт проведения периоперационной АБП всем включенным в исследование пациентам [259].

В настоящее время большое внимание уделяется технологиям, препятствующим образованию биопленки на медицинских поверхностях. Данные стратегии включают в себя предотвращение бактериальной адгезии к имплантату, покрытие поверхности соединениями, способными нарушить сигнальные механизмы между клетками биопленки, разработку ферментов, разрушающих матрикс биопленки, применение бактериофагов [279; 331; 351].

В частности, коллектив, возглавляемый академиком РАН Шевченко Ю.Л. и занимающийся проблемой гнойно-септической кардиохирургии не одно десятилетие, ведет поиск эффективных методов профилактики протезного инфекционного эндокардита. На начальном этапе создавались сложные антибактериальные отвердевающие композиции, которыми

пропитывалась манжета клапанного протеза перед его имплантацией. В дальнейшем использовалось в качестве длительно действующего антисептика серебро в виде нити, которая внедрялась в оплетку протеза, создания специальной серебросодержащей ткани «Витлан», а позже – с помощью импрегнации протеза серебром. Последняя методика показала наибольшую эффективность и была доведена до стадии промышленного производства таких клапанов. Внедрение в клиническую практику серебросодержащих клапанных протезов показало их высокую эффективность в профилактике рецидива внутрисердечной инфекции и развития протезного эндокардита. Частота этого грозного осложнения в настоящее время не превышает 2–4% [139].

В последнее время все более широкое применение получает профилактика инфекционных осложнений с использованием антибиотиков в цементе при эндопротезировании крупных суставов [137]. Эффективность локального использования антибиотиков, а именно насыщения ими цемента, для профилактики глубоких ИОХВ в оперативной ортопедии считается общепризнанной [215; 244; 348]. Это подтверждено данными нескольких исследований. Так, в крупном проспективномрандомизированном исследовании 1688 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава в группе системной АБП частота глубоких ИОХВ через два года после операции была значительно выше (13 случаев, 1,6%), чем при использовании гентамицина в цементе (3 случая, 0,4%) [258]. В проспективномрандомизированном исследовании 340 первичных эндопротезирований коленного сустава цефуроксим в цементе применялся в 178 случаях (Группа 1), а цемент без антибиотика – в 162 случаях (Группа 2) [197]. В первой группе не было зарегистрировано случаев глубоких ИОХВ, а во второй группе глубокие ИОХВ были в пяти (3,1%) случаях из 162 ($p=0,0238$). В крупном ретроспективном исследовании, включившем в себя 22170 пациентов с первичным тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава в Норвегии, выполненным в период с 1987 по 2001

год, также был проведен анализ эффективности использования антибиотика в цементе. У пациентов, которые получали только системную АБП (5960 эндопротезирований), частота инфекционных осложнений была в 1,8 раз выше, чем у пациентов, которые получали системную АБП и гентамицин в цементе (15676 эндопротезирований) ($p=0,01$) [221]. Сегодня некоторые исследователи пытаются решить эту проблему при помощи фабричного покрытия поверхности эндопротеза антибиотиком [237; 283]. Для профилактики и повышения эффективности хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции в некоторых клиниках используют авторские изобретения, в частности проволочный спейсер специальной конструкции при проведении ревизионного эндопротезирования. Данная конструкция обеспечивает возможность визуального контроля за течением раневого процесса, возможность мониторинга микрофлоры раны, возможность цитологического контроля, не требует общей анестезии при выполнении перевязок. Одновременно с этим проволочный спейсер, предупреждая контракцию опилов бедренной и большеберцовой костей, обеспечивает условия для адекватного дренирования всех отделов раневой полости [30].

Не менее важными представляются технологии профилактики послеоперационной пневмонии и катетер-ассоциированных инфекций. Для снижения риска развития пневмонии в настоящее время используют методы неинвазивной ИВЛ [57], современные интубационные трубки и трахеостомические канюли с возможностью надманжеточной аспирации [198]. В проведенных исследованиях показано снижение частоты возникновения ИВЛ-ассоциированной пневмонии при использовании так называемых закрытых систем для санации трахеи [199; 277]. В ряде работ их применение позволило снизить частоту перекрестного распространения нозокомиальных инфекций [282]. Центральные венозные катетеры (ЦВК), покрытые хлоргексидином/сульфадиазином серебра при проведении двух

мета-анализов [298; 360] продемонстрировали уменьшение риска развития сепсиса по сравнению со стандартными устройствами.

Все представленные методы профилактики хирургических инфекций, безусловно, оказывают позитивное влияние на частоту инфекционных осложнений, но, к сожалению, полностью не исключают ее развитие. В объективной реальности нулевой уровень ИСМП недостижим, и на сегодняшний день ни один стационар и ни одна страна мира не могут сказать, что смогли решить проблему нозокомиальной инфекции [95]. Исходя из этого становится наиболее важным обеспечение возможности эффективного лечения гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, в том числе и антибиотикотерапии, но здесь специалисты сталкиваются с другой глобальной проблемой – антибиотикорезистентностью микроорганизмов.

1.3. Устойчивость возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам, причины ее формирования, предпосылки для управления антибиотикорезистентностью

В 2014 году в глобальном докладе Всемирной Организации Здравоохранения по эпиднадзору было показано, что наш мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность. Обычные инфекции и небольшие травмы, которые можно было излечивать в течение многих десятилетий, сейчас могут снова убивать. Если мы не изменим методы изготовления, назначения и использования антибиотиков, наш мир будет всё больше и больше утрачивать достижения общественного здравоохранения, и последствия этого бездействия будут опустошительны [149].

Проблема антибиотикорезистентности коснулась всего мира, и Российская Федерация в этом отношении не исключение, что нашло отражение в ежегодном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в котором сказано, что заболеваемость ИСМП, вызванными микроорганизмами, резистентными к

воздействию антибиотиков и дезинфицирующих средств приобретает все большую значимость [67].

Результаты проведенных исследований убедительно доказывают, что при развитии тяжелых инфекций внутригоспитальная летальность линейно возрастает с каждым часом задержки введения первой дозы антибиотика [171; 223; 267], поэтому большинство национальных и международных рекомендаций указывает на необходимость ранней адекватной эмпирической АМТ сразу после установки диагноза инфекции [2; 66; 105; 126; 207]. Однако повсеместный рост антибиотикорезистентности как в стационарах, так и за его пределами, часто делает невозможным правильный выбор антибиотика для стартовой терапии, что не позволяет реализовать на практике главный принцип АМТ – рациональность и уменьшает шансы больного на благоприятный исход [269; 288]. В результате инфекции, в том числе у хирургических пациентов, вызванные микроорганизмами с множественной резистентностью к антибиотикам ассоциируются с ростом внутригоспитальной летальности в 1,5-3,5 раза, увеличением продолжительности госпитализации в 1,5-2 раза и значительным повышением расходов на лечение [113; 176; 196; 206; 293], это же касается антибиотикорезистентных инфекций, сопровождающихся развитием бактериемии [176; 183; 201; 269; 288; 343].

Термин «супербактерии» относится к микроорганизмам, обладающим высоким уровнем резистентности к большому числу антибактериальных препаратов, следствием которой является повышенная патогенность и более высокие показатели летальности в случае развития инфекционного процесса. Данные свойства эти бактерии приобретают благодаря мутационным изменениям генома, в результате этого значительно сокращается количество вариантов терапии такого рода инфекций, увеличивается длительность госпитализации, лечение становится значительно более дорогостоящим. В этой связи устойчивость к антибиотикам можно считать одним из факторов вирулентности микробов [205].

К наиболее проблемным нозокомиальным микроорганизмам в плане формирования устойчивости к антибиотикам следует относить возбудителей группы «ESKAPE». Именно они являются основной причиной большинства внутрибольничных инфекций, перекрестного инфицирования пациентов и распространения антибиотикорезистентности в стационаре. Поэтому контроль распространения данных микроорганизмов должен являться приоритетной задачей во всех лечебных учреждениях [177; 327].

В этом ключе представляет интерес динамика изменения антибиотикорезистентности проблемных микроорганизмов в стационарах Российской Федерации. По данным исследования РЕЗОРТ (2002-2004 годы) частота штаммов, резистентных к карбапенемам, у *Ps. aeruginosa* составляла 39-41,4% (имипенем и меропенем, соответственно), резистентность *A. baumannii* была на минимальном уровне 2,2-3,5%. Среди представителей энтеробактерий устойчивость к цефалоспорином (ЦС) у *K. pneumoniae* колебалась в пределах 57,1-77,6%, к эртапенему – 2,6%, штаммов, резистентных к карбапенемам 2 группы, не зарегистрировано, для *E. coli* резистентность к ЦС составляла 33,2-50,8%, к эртапенему – 0,5%, штаммов, резистентных к карбапенемам 2 группы, не зарегистрировано [90]. В зарубежных исследованиях того периода также говорилось о повышенном уровне резистентности проблемных нозокомиальных грамотрицательных микроорганизмов [256; 303; 304; 357].

Исследование ЭРГИНИ было проведено в 2013 году, т.е. через 10 лет после представленного исследования РЕЗОРТ. Что изменилось? Оказалось, что резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам оказалась без тенденции к снижению и составила 41%, при этом устойчивость *A. baumannii* к карбапенемам показала драматический рост более чем в 20 раз – 74%. Среди представителей энтеробактерий устойчивость к ЦС у *K. pneumoniae* выросла до 95%, а у *E. coli* – до 61%, доля MRSA в структуре золотистого стафилококка составила 49%. Следует отметить, что 7% всех выделенных штаммов были чувствительны лишь к 1-2 антибиотикам или полностью

резистентны [144]. Аналогичная ситуация зарегистрирована и в московских стационарах. Наиболее актуальные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Среди энтеробактерий доля штаммов *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli*, не чувствительных к ЦС III-IV поколений, составила, соответственно, 90,3, 72,7 и 60,0%. *P. aeruginosa* и *A. baumannii* демонстрировали нечувствительность к карбапенемам, соответственно, в 66,7 и 30,0%. Среди грамположительных микроорганизмов доля MRSA составила 60,0%, частота метициллинрезистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков была выше – 90,9%. Выделенные бактерии в 63,8% характеризовались полирезистентностью (устойчивость к 3 и более антибиотикам), 8,1% штаммов были расценены как чрезвычайно резистентные (XDR – Extremely Drug Resistant), то есть сохранявшие чувствительность только к 1 или 2 антибиотикам [144].

В немного более раннем многоцентровом российском исследовании МАРАФОН (2011-2012) частота штаммов, резистентных к карбапенемам, у *P. Aeruginosa* составляла 88 и 66,8% (имипенем и меропенем, соответственно) [116], резистентность *A. baumannii* к меропенему и имипенему проявляли, соответственно, 67,5 и 96,0% изолятов [117]. Среди представителей энтеробактерий устойчивость к ЦС у *K. pneumoniae* > 90%, к меропенему, имипенему и эртапенему – 4,9, 14,6 и 22,0%, соответственно, для *E. coli* к ЦС > 80%, к меропенему, имипенему и эртапенему – 0,7, 2,2 и 5,2%, соответственно [118]. Среди штаммов золотистого стафилококка 66,9% составляли MRSA [119].

Сегодня количество выявленных генов устойчивости к антибиотикам увеличивается с катастрофической быстротой. На начало 2017 года в Базе данных о генах антибиотикорезистентности (Antibiotic Resistance Genes Database – ARDB) содержится информация о более чем 23 000 генов, кодирующих устойчивость к 259 антибиотикам [152].

Существующая ситуация усугубляется другой проблемой: на фоне глобального роста антибиотикорезистентности мы наблюдаем резкое сокращение разработки и выпуска на фармацевтический рынок новых антибактериальных препаратов, эффективных в отношении проблемных возбудителей. В первую очередь это касается грамотрицательных нозокомиальных бактерий, обладающих поли- и панрезистентностью [177; 178]. Однако появление новых эффективных антимикробных препаратов (АМП) абсолютно не гарантирует их неуязвимость в отношении формирования устойчивости микроорганизмов, особенно при их нерациональном использовании.

На сегодняшний день очевидно, что главной причиной появления и распространения антибиотикорезистентности является применение антибиотиков как таковое, при этом нерациональное использование антибактериальных препаратов приводит к неконтролируемому росту устойчивости микроорганизмов и распространению этого свойства в общей популяции [252; 367].

Результаты крупнейшего в России одномоментного фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии в хирургических стационарах, проведенного в 2004 г. НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, свидетельствуют о том, что каждый день в чистых и общих хирургических отделениях, а также отделениях колопроктологии 58,6, 50,3 и 22,2% пациентов получали антибактериальные препараты, причем доля профилактического использования составляла только 18,0, 21,2 и 8,3% от всех назначений, соответственно [231]. Результаты исследования, состоявшегося в одном из крупных университетских госпиталей Дании, показали, что частота нерационального применения антибиотиков в клинике составила 29,3% [146].

В 2014 году медицинским порталом MedScare был проведен опрос 796 специалистов разных профилей, назначающих антибиотики. Оказалось, что

95% опрошенных назначали антибиотик без показаний хотя бы 1 раз в жизни, а 33% делают это регулярно в 25-50% случаев [372]. Согласно данным Австралийского комитета по безопасности и качеству медицинской помощи 1 из 4 случаев назначения антибиотиков в австралийских госпиталях признается неправильным [153]. Аналогичную ситуацию можно видеть и в стационарах других стран мира, причем большое количество случаев неадекватного применения антибиотиков относится к хирургическим больным [202; 206; 219; 228; 253].

Анализ причин роста антибиотикорезистентности показывает, что каждый случай назначения антибиотиков помимо своего ожидаемого действия в отношении возбудителя инфекции может вызывать и негативные последствия, т.н. «параллельный ущерб». Суть данного феномена заключается в селекции резистентных микроорганизмов, причем не только среди возбудителей инфекции, на которые была направлена антибиотикотерапия, но и среди остальных микроорганизмов, часто даже не входящих в спектр действия антибиотика [42; 144; 236; 266; 294; 367].

При этом, разные группы антибиотиков обладают различным потенциалом развития «параллельного ущерба». Например, ЦС относятся к наиболее используемому классу АМП во многих странах, в том числе и в России, тем не менее, согласно данным исследований они являются и наиболее «неблагонадежными» антибиотиками, применение которых сопровождается выраженным параллельным ущербом. К категории «неблагонадежных» следует отнести и фторхинолоны. Карбапенемы и комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз являются в этом смысле относительно безопасными [214; 314; 334]. Хотя и при использовании карбапенемов может возрастать риск колонизации или инфекции, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*, обладающей природной устойчивостью к данному классу препаратов [300], кроме того, применение карбапенемов 2 группы (имипенем, меропенем, дорипенем) для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, может

способствовать параллельному формированию резистентности у *Pseudomonasaeruginosa*. Карбапенем 1-й группы эртапенем не обладает активностью в отношении *P. aeruginosa*, и его применение не сопровождается появлением резистентных к имипенему штаммов этого микроорганизма [190]. В других исследованиях, посвященных изучению эффекта параллельного ущерба различных групп антибиотиков, сообщается с одной стороны о снижении фекальной колонизации VRE у пациентов с 47 до 15% ($p < 0,001$) после ограничения использования ЦС III поколения и ванкомицина, с другой стороны, о еще более значительном (на 44%) снижении частоты выделения БЛРС-продуцирующих *Klebsiellaspp.* после ограничения использования ЦС на 80%, но с одновременным ростом частоты выделения резистентной к имипенему *P. aeruginosa* [324; 325]. Другим примером может служить исследование с достижением более чем умеренного (4,5%, $p = 0,036$) снижения частоты выделения MRSA после ограничения использования фторхинолонов в течение года (с 54 до 5 DefinedDailyDose (DDD) на 1000 пациентов в день), но с одновременным ростом частоты выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae*. В последнем случае авторы связывают данный феномен с увеличением доли использования ЦС III поколения в терапии инфекций [194].

Приведенные выше данные позволяют сделать предположение, что антибиотикорезистентностью в стационаре можно управлять путем ограничения использования тех или других групп препаратов в зависимости от их эффективности в условиях конкретного лечебного учреждения. Представляется, что в перспективе концепция управления антибиотикорезистентностью должна рассматриваться в свете влияния на устойчивость микроорганизмов не только характера антимикробной терапии, но и любого мероприятия, которое имеет потенциальное отношение к ней.

1.4. Методы контроля и управления антибиотикорезистентностью возбудителей

Мероприятия по снижению антибиотикорезистентности в стационарах разделены на две большие группы. К первой группе относят систему эпиднадзора или инфекционного контроля, включающую методы ограничения распространения полирезистентных возбудителей нозокомиальных инфекций. Ко второй группе относят программы, препятствующие формированию устойчивости к антибиотикам у нозокомиальных возбудителей путем повышения эффективности и безопасности применения антимикробных препаратов.

Основы программы инфекционного контроля (эпиднадзора) в стационаре

В США и Европейских странах основы эпидемиологического надзора и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, были сформулированы в 90-х гг. XX века. В дальнейшем программы видоизменялись, но, в основном, сводились к общим рекомендациям [16]. В нашей стране впервые на государственном уровне основные направления профилактики были сформулированы в 1999 году в программном документе "Концепция профилактики внутрибольничных инфекций" [80], который определил на последующее десятилетие стратегию научных исследований, задачи разработки нормативного, правового обеспечения, внедрения передовых методов профилактики в практику. В 2011 году данный документ был пересмотрен, с учетом новых требований реальности и адаптации накопленного отечественного и зарубежного опыта [59].

Цель новой редакции концепции – определение стратегии профилактики ИСМП для снижения уровня заболеваемости, нетрудоспособности, смертности и экономического ущерба на основе разработки теоретических основ управления заболеваемостью, внедрения в практику здравоохранения научно обоснованной системы эпидемиологического надзора и комплекса эффективных организационных, профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий.

Концепцией в качестве приоритетных определены следующие направления:

1. Совершенствование нормативно-правового и методического обеспечения системы профилактики ИСМП;
2. Совершенствование эпидемиологического надзора за ИСМП;
3. Совершенствование аппаратно-программного обеспечения системы эпидемиологического надзора за ИСМП;
4. Совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ИСМП;
5. Создание целевых комплексных программ профилактики ИСМП;
6. Совершенствование кадрового обеспечения эпидемиологической деятельности в лечебно-профилактических учреждениях;
7. Рационализация основных принципов гигиены в лечебно-профилактических учреждениях;
8. Совершенствование системы обучения медицинского персонала;
9. Оптимизация принципов профилактики ИСМП среди медицинского персонала;
10. Повышение эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий;
11. Оценка эффективности мероприятий по профилактике ИСМП;
12. Развитие научных исследований в области эпидемиологии и профилактики ИСМП [80].

Эти же позиции нашли отражение в ежегодном Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году» в котором говорится, что результаты федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора, анализ расследования случаев инфекционных заболеваний в медицинских учреждениях, данные выборочных исследований свидетельствуют, что основные биологические риски в медицинских организациях остаются достаточно высокими и реализуются, оказывая

негативное влияние на эпидемиологическую ситуацию среди населения. В целях предупреждения заболеваемости и повышения эффективности мероприятий по профилактике ИСМП необходимо обеспечить:

- комплексный качественный анализ эпидемической ситуации по ИСМП в регионах;
- разработку системы мер, направленных на выявление, достоверный учет и регистрацию случаев ИСМП;
- лабораторный мониторинг и контроль эффективности дезинфекционно-стерилизационных мероприятий в медицинских организациях;
- оценку циркуляции штаммов микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам и применяемым дезинфектантам [67].

Механизмы передачи ИСМП и методы их предотвращения

Инфицирование пациентов через контаминированные руки медработников — это наиболее распространенный способ распространения ИСМП в большинстве лечебных учреждений. Микроорганизмы – возбудители ИСМП, можно обнаружить не только на инфицированных или дренированных ранах, но довольно часто на участках абсолютно здоровой кожи [167; 168; 192; 218; 272-274; 330; 338; 339; 361]. Нательное и постельное белье, прикроватная мебель и прочие объекты в ближайшем окружении пациента контаминированы его же микроорганизмами [167; 168; 179; 239; 246; 330; 337; 361]. Соблюдение медработниками рекомендуемых мер по гигиене рук варьирует в разных стационарах по всему миру от 5% до 89% и в среднем составляет 38,7%. При этом работа сотрудника в хирургическом отделении, в ОРИТ, а также статус доктора являются одними из главных факторов, способствующими несоблюдению гигиены рук [95]. При этом большой пласт исследований, посвященных внедрению программ гигиены рук в стационарах различного профиля, хирургических отделениях и ОРИТ показывает их высокую эффективность в плане снижения частоты ИСМП в целом, ИОХВ, бактериемий и других гнойно-септических

осложнений, вызванных мультирезистентными возбудителями [240; 248; 257; 274; 276; 285; 320; 321; 332; 366].

Еще одним важным способом предотвращения ИСМП, в том числе и хирургической инфекции, является соблюдение концепции «изолированного пациента», которая объединяет в себе технологии, препятствующие контаминации больного в целом и стерильных локусов с установленными инвазивными устройствами, в том числе полирезистентными госпитальными микроорганизмами. К таким мероприятиям относят использование сосудистых или мочевых катетеров с антимикробным покрытием, закрытых аспирационных систем для санации трахеи, закрытых систем мочеотведения, применение специальных раневых покрытий, герметизирующих повязок для ран и мест установки сосудистых катетеров и других технологий [11; 84; 186; 199; 277; 282; 296; 309; 329; 355].

Для поддержания общих положений концепции «изолированного пациента» рекомендуется выделять отдельные сестринские посты для больных инфекцией, вызванной резистентными микроорганизмами, а в идеальном случае, проводить изоляцию или обсервацию пациентов с высоким риском нозокомиальной инфекции, переведённых из различных подразделений стационара или других лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [16; 45; 307; 344; 345].

Множество публикаций посвящено вспышкам нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, которые были связаны с некачественной дезинфекцией поверхностей и оборудования пациентов. В ряде исследований показано, что существенного улучшения очистки и дезинфекции можно достичь путем использования стандартных протоколов в отделениях хирургии и интенсивной терапии [188; 238; 292]. Процедуры очистки должны быть адаптированы к архитектурным особенностям каждого блока и согласованы с сотрудниками, проводящими дезинфекцию. Стандартный протокол должен включать в себя обработку полов и стен, а также кровати (в том числе основной конструкции, рельсов и

матраса), прикроватной мебели и оборудования. Дезинфекция проводится в режиме ежедневной уборки и заключительной дезинфекции при выписке пациента. Для помещений, занимаемых больными с микроорганизмами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью, необходимо указать методику, периодичность очистки и дезинфекции изделий. Поскольку различные чистящие средства в каждой больнице утверждаются отдельно, точный состав или товарный знак должен быть указан в протоколе [100; 292; 301].

Важным моментом, обеспечивающим повышение эффективности контроля ИСМП в хирургических стационарах, должно быть закрепление всех мероприятий по профилактике важнейших инфекционных осложнений во внутренних локальных протоколах, основанных на принципах доказательной медицины и опирающихся на национальные и международные рекомендации [2; 66; 87; 88; 105; 126; 172]. Безусловно, контроль распространения важнейших хирургических инфекций, таких как ИОХВ, послеоперационные пневмонии, ИМВП, КАИК будет способствовать ограничению роста антибиотикорезистентности в ЛПУ.

Программы повышения эффективности антимикробной терапии

В зарубежной литературе комплекс мер по сдерживанию антибиотикорезистентности на основе принципов рациональной антибиотикотерапии получил название «antibioticstewardshipprogram - ASP» или «программа управления назначением антибиотиков». Первые международные рекомендации по ASP увидели свет в 2007 году [208]. У нас в стране это направление получило название – Стратегия Контроля Антибактериальной Терапии (СКАТ) и реализуется в стационарах РФ, начиная с 2011 года [111].

Главным компонентом СКАТ является стратегия ограничения использования антибиотиков в стационаре. Она может быть реализована несколькими путями в зависимости от имеющихся ресурсов лечебного учреждения. Вариантом такой стратегии может быть преавторизация

назначения антибиотиков в целом или определенной их группы – ситуация, когда каждое назначение антибиотиков с целью лечения согласуется с экспертом по АМТ, обладающим актуальными знаниями локальной микробиологии в подразделениях ЛПУ. После назначения АМТ данный специалист осуществляет контроль адекватности лечения и вносит необходимые коррективы. Другой формой ограничительной стратегии является проспективный аудит с обратной связью, когда врач имеет возможность сам назначить антибиотикотерапию, но после получения результатов микробиологического исследования согласовывает коррекцию лечения со специалистом по АМТ, либо такой специалист, имея в своем арсенале средства электронной помощи, сам активно контролирует и корректирует адекватность антибиотикотерапии в каждом конкретном случае [144; 160]. Применение обеих стратегий ведет к значимому сокращению применения антибиотиков, снижению антибиотикорезистентности и отсутствию отрицательного влияния на исходы пациентов с инфекцией [182; 187; 210; 211; 220; 230; 278; 299; 305; 311; 359; 364; 368; 370]. Так, например, Whiteetal. указывает, что использование стратегии преавторизации ведет к увеличению чувствительности штаммов *Pseudomonasaeruginosa*, выделенных в ОРИТ с 65% до 83%; $p \leq 0,01$, при этом 30-дневная летальность пациентов с грамотрицательной бактериемией не изменилась (79% против 75%; $p = 0,49$) [368]. В другом исследовании применение стратегии проспективного аудита с обратной связью в большом академическом госпитале привело к достоверному сокращению частоты антибиотикассоциированной диареи, вызванной *Cl. difficile* ($p=0,04$) без отрицательного влияния на летальность [220].

Существует еще одна, не менее эффективная форма ограничения использования антибиотиков – это локальные рекомендации или протоколы эмпирической антибиотикотерапии, основанные на данных внутреннего микробиологического мониторинга в стационаре. Эффективность протоколов эмпирической АМТ подтверждена многими российскими и

зарубежными исследованиями [49; 166; 284; 347]. Протоколы и рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии могут быть созданы для конкретных хирургических инфекций [165; 209; 251; 254; 369], для отдельных категорий пациентов, для конкретных проблемных отделений или могут объединять в себе наиболее актуальную информацию и рекомендации для всего стационара в целом. Применение протоколов и рекомендаций в разных исследованиях приводило к статистически достоверному увеличению частоты назначения адекватной стартовой антибиотикотерапии [245; 251], использованию более узкого спектра антибиотиков [254; 289; 306], более раннему переходу с внутривенных на пероральные формы препаратов [191] и более короткому курсу лечения антибиотиками [191; 209; 251; 254; 289]. Во многих исследованиях было продемонстрировано снижение летальности пациентов с инфекцией [245], сокращение длительности госпитализации и стоимости лечения хирургических больных [165; 369], уменьшение частоты осложнений и повторных госпитализаций [227; 251] как результат внедрения рекомендаций и протоколов эмпирической АМТ. Так, например, в недавнем французском одноцентровом проспективном исследовании, проведенном Guilbart M. и соавт. [242] и посвященном применению протокола эмпирической антибиотикотерапии при ИАИ, показано, что несоблюдение протокола было связано с более высокой летальностью (14.9 против 5.6%, $p=0.011$) и более частыми периоперационными осложнениями: релапаротомии ($p=0.047$), гемодинамическая нестабильность ($p=0.001$), послеоперационные пневмонии ($p=0.025$), более длительная ИВЛ ($p<0.001$), длительное пребывание в ОРИТ ($p<0.001$) и более продолжительная госпитализация ($P=0.002$). Относительный риск развития летального исхода при несоблюдении протокола составил OR 2.4; 95% ДИ (1.1–5.7), $p=0.04$. Независимыми факторами, ассоциирующимися с неисполнением протокола, оказались возраст анестезиолога ≥ 36 лет [OR 2.1; 95%ДИ (1.3–3.4)] и наличие факторов риска мультирезистентных бактерий [OR 5.4; 95%ДИ (3.0–9.5)].

Другим примером эффективного использования протоколов рационального применения АМП в хирургии является внедрение локальных внутренних протоколов периоперационной АБП. Так, по данным Плешкова В.Г. и соавт. использование такого протокола позволило повысить частоту проведения АБП «по показаниям» при абдоминальных условночистых и контаминированных вмешательствах с 19,9 до 89,0% ($p < 0,0001$), увеличить долю адекватного выбора препарата – до 60,0% (+38%; $p < 0,0001$) и предоперационной АБП – с 28,6 до 46,4% ($p = 0,034$). В стационарах, в которых в рутинную практику хирургической службы были внедрены протоколы АБП как обязательное приложение к истории болезни пациентов, частота проведения процедуры «по показаниям» превышала таковую в центрах без внедрения протокола на 40,1% ($p < 0,0001$), а частота адекватного выбора АМП – на 56,4% ($p < 0,0001$). Кроме того, был отмечен положительный «побочный эффект», заключающийся в существенном перераспределении структуры показаний для назначения АМП: в 2002 г. 75,7% пациентов хирургических стационаров получали АМТ и только 16,3% пациентов – АБП, в 2006 г. профилактическое назначение антибиотиков отмечено уже у 71,1% (+54,8%) пациентов, а терапевтическое – у 60,6% (-15,1%). Доля пациентов, получавших только АМТ, в 2006 г. значительно сократилась и составила 16,5% (-45,9%, $p < 0,0001$), а получивших только АБП, увеличилась до 27,0% (+24,0%, $p < 0,0001$), как и доля пациентов, получивших АМТ и АБП – 44,1% (+30,8%, $p < 0,0001$) [77]. Документ, регламентирующий периоперационное применение антибиотиков в хирургическом стационаре является одной из ключевых составных частей СКАТ [111].

Важной частью протоколов эмпирической АМТ и АБП является прогнозирование инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, в том числе и нозокомиальными возбудителями хирургических инфекций. Такое прогнозирование делает возможным правильный выбор эмпирической АМТ и эффективной периоперационной

АБП, что оказывает позитивное влияние на результаты лечения [111; 112; 144]. К факторам риска инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами (энтеробактерии – продуценты БЛРС, карбапенем-резистентные грамотрицательные бактерии, MRSA) относятся возраст старше 65 лет, полиморбидность (сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т.д.), госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев, прием антибиотиков (особенно ЦС II-IV поколения, фторхинолонов, карбапенемов 2 группы) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев, пребывание в учреждениях длительного ухода, лечение в дневных стационарах поликлиник, гемодиализ, длительная текущая госпитализация (> 7 дней) и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней, инвазивные манипуляции и хирургические вмешательства [164; 189; 212; 323; 342].

Еще одним компонентом программ управления назначением антибиотиков является проведение образовательных программ для специалистов по вопросам рационального применения антимикробных средств. Распространение образовательных материалов в контексте целенаправленного улучшения использования антибиотиков может быть эффективным. Например, в недавнем обзоре Cochrane, опубликованном в 2013 году [204], распространение актуальной информации о правильном использовании антибиотиков в стационарах через печатные формы или в виде локальных конференций привело к улучшению использования антибиотиков в 5 из 6 исследований; средний размер эффекта, основанный на типе исследования, составил от 10,6% до 42,5%. Однако использование только образовательных программ может привести к неустойчивому эффекту улучшения назначения антибиотиков. Так, Landgren et al. [270] провели перекрестное исследование с одновременной организацией образовательной маркетинговой кампании, нацеленное на периоперационную АБП в хирургии. Как оказалось, позитивный эффект распространялся только на интервенционный период и был полностью нивелирован в течение

следующих 12 месяцев. Образовательные мероприятия, вероятно, наиболее эффективны в сочетании с применением ограничительных мер по использованию антибиотиков, например, в сочетании с проспективным аудитом с обратной связью [204].

В целом, использование протоколов применения антибиотиков в сочетании с проведением образовательных мероприятий для врачей и административной поддержкой позволяет радикально повлиять на практику назначения этого класса лекарственных средств [42].

Базовым принципом реализации СКАТ является анализ локальной антибиотикорезистентности, поэтому одним из приоритетных направлений развития ЛПУ должно являться формирование собственной современной службы бактериологии. Оценка рентабельности этой структуры необходимо проводить не изолированно, а с учетом общей эффективности СКАТ в плане снижения экономических затрат на закупку АМП и улучшения качества лечения больных инфекцией [85].

Одной из главных задач бактериологической лаборатории является формирование единой стратегии использования антимикробных средств в стационаре, которая основана на анализе результатов идентификации и оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей инфекций, выделенных в учреждении за определенный период времени [20; 99; 161; 260; 291; 340]. Особое внимание при проведении такого анализа следует уделять отделениям «группы риска» в плане формирования очагов антибиотикорезистентности (ОРИТ, отделения хирургической инфекции и т.д.).

Одним из главных факторов риска, влияющих на уровень заболеваемости ИСМП в хирургическом стационаре, является степень контаминации объектов больничной среды условнопатогенными и патогенными микроорганизмами [31; 103], поэтому еще одной важной задачей бактериологической лаборатории является своевременное выявление внутрибольничных штаммов, которые могут определять

эпидемиологическую ситуацию в стационарах и являться источником вспышек ИСМП [104]. Кроме того, в задачи микробиологической лаборатории входит оценка качества дезинфекционных и стерилизационных мероприятий, мониторинг устойчивости госпитальных возбудителей к антисептикам и дезинфектантам [46; 68; 89; 94; 104; 216].

Существенные экономические затраты при проведении микробиологического мониторинга и отсутствие должной эффективности диктуют необходимость его оптимизации в части совершенствования лабораторных методов диагностики [28; 79; 131]. К современным методам повышения эффективности микробиологической диагностики следует отнести диагностические экспресс-тесты идентификации возбудителей, такие как методы определения ДНК возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также распознавание специфического набора белков микроорганизма с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Применение этих методов позволяет существенно ускорить идентификацию возбудителя, сократить время до начала адекватной антибиотикотерапии, уменьшить частоту реинфекций, длительность госпитализации, летальность и стоимость лечения [81-83; 157; 163; 229; 250; 312; 316].

Значительную помощь и поддержку в реализации СКАТ в хирургическом стационаре могут оказать медицинские информационные системы (МИС) [85; 160]. Их использование существенно облегчит процесс сбора первичных данных об уровне антибиотикорезистентности, их обработку, кроме того МИС может быть использована как платформа для создания компьютеризированной системы принятия решений для врачей в вопросах назначения АМТ. Многочисленными исследованиями показано, что использование таких систем принятия решений ассоциируется с уменьшением применения антибиотиков широкого спектра [315; 371], правильным дозированием антибиотика [302], сокращает антибиотикорезистентность в стационаре [371], ведет к более адекватному правильному выбору АМП [226; 315], снижает количество ошибок при их

назначениях [222; 261; 302], сокращает количество неуспешного применения антибиотиков [222; 317], уменьшает стоимость лечения [222; 302; 315; 317], длительность госпитализации [315] и летальность [317]. Компьютерные технологии в рамках программ управления назначением антибиотиков могут улучшать эффективность и сокращать время внедрения таких интервенций как проспективный аудит [247; 295; 313].

Обязательным компонентом программ рационального применения АМП должна быть оценка их эффективности с целью обоснования материальных затрат на их внедрение и своевременной коррекции объема проводимых мероприятий [193; 208]. К показателям эффективности СКАТ можно отнести оценку уровня резистентности проблемных нозокомиальных возбудителей, длительность курсов АМТ, пропорцию пациентов, получающих антибиотики, частоту проведения де-эскалации после получения микробиологических отчетов, частоту антибиотикассоциированной диареи, вызванной *Cl. difficile*, уровень потребления антибиотиков в стационаре, расходы стационара на АМП, длительность госпитализации и летальность среди больных инфекцией [150; 155; 173; 175; 184; 310; 322; 373]. Показатели эффективности должны быть рассчитаны за определенный временной промежуток до интервенции и далее регулярно после внедрения СКАТ.

Обзор большого количества исследований, посвященных результатам использования ASP в разных странах, представляет весьма противоречивые данные. В многих случаях внедрение программ управления назначением антибиотиков в госпиталях показывает их позитивное влияние на уровень резистентности важнейших нозокомиальных возбудителей к антимикробным препаратам [151; 159; 180; 187; 232; 262; 308; 319; 336; 371], это же касается и фармакоэкономических показателей, таких как снижение расходов стационара на АМП, стоимости курса антибиотикотерапии за счет сокращения потребления определенных групп антибиотиков и уменьшение длительности курса [159; 166; 232; 235; 268; 284; 290; 319]. Однако во многих

работах показано отсутствие положительного эффекта (стоимость лечения, антибиотикорезистентность) или даже ухудшение ситуации в виде роста устойчивости отдельных нозокомиальных штаммов на фоне внедрения данных программ [180; 195; 200; 224; 286; 290; 308; 333; 336; 363]. Отсюда и крайне противоположное отношение медицинской общественности к ASP от оптимистичного до скептического или даже откровенного отрицательного.

Таким образом, хирургическая инфекция продолжает занимать лидирующие позиции в структуре ИСМП. Развитие инфекционных осложнений у хирургических больных значительно ухудшает прогноз течения заболевания, увеличивает стоимость лечения, длительность госпитализации и ведет к повышению летальности и инвалидизации. Все это безусловно ложится тяжелым социальным и психологическим бременем на общество и здравоохранение.

Современные инновационные медицинские технологии в ряде случаев позволяют снизить частоту актуальных видов хирургической инфекции, таких как послеоперационная пневмония, КАИК, инфекционный эндокардит протезированного клапана, глубокая перипротезная инфекция и некоторых других. Однако в объективной реальности нулевой уровень ИСМП недостижим, и на сегодняшний день ни один стационар и ни одна страна мира не могут сказать, что смогли решить проблему нозокомиальной инфекции [95].

Важнейшим компонентом лечения развившейся хирургической инфекции является адекватная антибиотикотерапия, но в условиях глобального роста антибиотикорезистентности ее эффективность при ИСМП значительно снижается. Неэффективная стартовая АМТ тяжелых инфекций ведет к многократному увеличению летальности таких больных. Таким образом, врач становится заложником двух глобальных проблем, с одной стороны неизбежность инфекции, с другой стороны антибиотикорезистентность микроорганизмов, вызвавших инфекцию.

В создавшейся ситуации наиболее обоснованным является формирование системы инфекционной безопасности, каждый структурный компонент которой должен оцениваться с точки зрения его влияния на антибиотикорезистентность. Данным требованиям во многом соответствует программа СКАТ. Основной идеологией СКАТ является то, что о степени эффективности антиинфекционной защиты судят не по общему числу инфекционных осложнений, а по числу осложнений, вызванных проблемными, антибиотикорезистентными возбудителями, изменению показателей резистентности и структуры выявленных штаммов микроорганизмов. Для хирургического стационара такие приоритеты программы являются наиболее важными: они позволяют существенно снизить накал дискуссий об особенностях тех или иных категорий пациентов, преимуществах и недостатках различных антибактериальных препаратов, а также позволяют объединить специалистов различного профиля для достижения общей цели – сдерживания роста антибиотикорезистентности микробиоты стационара. При этом динамика распространенности полирезистентных (MDR), экстремальнорезистентных (XDR) и панрезистентных (PDR) штаммов микроорганизмов выступает в качестве универсального критерия эффективности назначения антибиотиков не только в рамках всего ЛПУ, но и в каждом конкретном отделении стационара.

Программа СКАТ реализуется в РФ с 2011 года, в ней участвуют в настоящее время более 60 стационаров из разных регионов Российской Федерации. В доступной зарубежной литературе имеются сведения об улучшении качества медицинской помощи пациентам с отдельными видами хирургической инфекции после реализации подобных программ в условиях стационара, при этом в отечественной литературе отсутствуют доступные сведения о влиянии СКАТ на качество лечения хирургических больных и уровень антибиотикорезистентности при хирургической инфекции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования. Интервенционное одноцентровое исследование с историческим контролем.

Период исследования. Январь 2011 года – декабрь 2015 года. 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.

Место проведения исследования. Многопрофильный стационар ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский Центр). Среднегодовой коечный фонд за период проведения исследования составил 563 койки. Показатели работы Пироговского Центра, которые потребовались для проведения расчета некоторых величин на этапе оценки результатов исследования, приведены в таблице 1.

Таблица 1

Статистические показатели работы Центра

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015
Количество пациентов	22242	24200	26240	26828	25819
Ими проведено койко-дней	179941	193571	195624	197457	177973
Средняя длительность пребывания пациента на койке	8,1	8,0	7,5	7,4	6,9
Количество операций	15776	17257	18444	18609	18769
Количество оперированных пациентов	12981	14571	15871	16277	16592
Удельный вес оперированных пациентов	58,3%	60,2%	60,4%	61,0%	64,0%

В период проведения исследования в Пироговском Центре отмечалось ежегодное увеличение количества пролеченных пациентов и проведенных ими койко-дней. Наряду с этим имел место рост доли оперированных больных и количества выполненных хирургических вмешательств. Удельный

вес оперированных больных в Пироговском Центре оставался высоким и превышал 60% на всех этапах исследования за исключением 2011 года.

Характер интервенции. В качестве интервенции была внедрена стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре (далее – Стратегия), которая разработана на основе системного анализа с учетом данных из литературных источников, посвященных проблеме устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Основным критерием для включения отдельных компонентов в Стратегию было их потенциальное влияние на распространение и уровень устойчивости к антибиотикам важнейших нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций, подтвержденное данными национальных и международных исследований. 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, 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.

В качестве стратегии ограничения применения антибиотиков использованы Протоколы. При создании протокола периоперационной АБП были использованы национальные и международные рекомендации по профилактическому применению антибиотиков в различных областях хирургии [2; 71; 84; 125; 148; 217]. Разработанные схемы АБП предварительно были согласованы с заведующими хирургическими отделениями в части их направлений до утверждения протокола периоперационной АБП.

Протокол эмпирической АМТ создан на основе данных о локальной антибиотикорезистентности. Для обеспечения репрезентативности данных при создании каждой редакции протокола использованы результаты первичных посевов из очагов инфекции за 12 мес., предшествовавших утверждению текущей версии. При получении данных о микроорганизмах-возбудителях инфекций использованы больничные МИС «АльфаЛАБ» и «MSClinic». 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.

Для верификации диагноза инфекции использованы критерии, приведенные в национальных и международных рекомендациях:

- инфекция дыхательных путей: Российские национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых», 2009 год [65];
- ИМВП: Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2014 год [4];
- ИКМТ: Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей», 2009 год [125];
- инфекция брюшной полости: Российские национальные рекомендации «Абдоминальная хирургическая инфекция», 2011 год [2];
- КАИК: международные рекомендации Центра по контролю заболеваемости, США, 2008 год, Федеральные клинические рекомендации «Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК)», 2014 год [86; 249];
- нейроинфекция: международные рекомендации Центра по контролю заболеваемости, США, 2008 год [249];

- глубокая перипротезная инфекция: международные рекомендации Центра по контролю заболеваемости, США, 2008 год [249];
- инфекционный эндокардит: критерии, представленные в монографии Ю.Л.Шевченко «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», 1995 год [133].

Внутри каждой локализации инфекции пациенты, от которых были получены первичные микробиологические данные, разделены на 3 типа в зависимости от наличия факторов риска полирезистентных возбудителей (табл. 2).

Таблица 2

Стратификация пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных возбудителей

Факторы риска	1 ТИП	2 ТИП	3 ТИП
1) Обращение за медицинской помощью	1) Не было обращений за медицинской помощью в течение последнего года	1) Обращение за медицинской помощью: предыдущие госпитализации в течение года, стационар на дому, дневной стационар, диализ. Не было инвазивных процедур	1) Длительная текущая госпитализация (> 5 дней) и/или инфекция, которая развилась в месте проведения инвазивной процедуры/операции
2) Предшествующая АМТ	2) Отсутствие предшествующего приема АМП в течение последних 90 дней	2) Предшествующая АМТ в течение последних 90 дней	2) Многократные курсы АМТ в течение последних 90 дней
3) Характеристики пациента	3) Молодой возраст, незначительная сопутствующая патология	3) Возраст ≥ 65 лет; множественная сопутствующая патология, в том числе почечная недостаточность, ХСН, сахарный диабет; полное парентеральное питание	3) Муковисцидоз, ХОБЛ, СПИД, нейтропения, терапия ГКС и/или цитостатиками, другие тяжелые нарушения иммунитета

Таблица 2 (продолжение)

Факторы риска	1 ТИП	2 ТИП	3 ТИП
Риск резистентных бактерий	Нет факторов риска	Риск БЛРС-продуцентов	БЛРС-продуценты + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , MRSA

Прим. АМТ – антимикробная терапия, АМП – антимикробные препараты, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ГКС – глюкокортикостероиды, БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

У пациентов 1 типа отсутствовали факторы риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов, у пациентов 2 типа имел место риск инфекции, вызванной энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, у пациентов 3 типа наряду с вероятностью наличия БЛРС-продуцирующих бактерий, возрастал риск инфекции, вызванной неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ), прежде всего *P. aeruginosa* и *A. baumannii/hemolyticus*, а также риск инфекции, вызванной MRSA. Для каждого типа пациентов с инфекцией были определены 5 доминирующих возбудителей и их чувствительность к антибиотикам. На основе анализа чувствительности микроорганизмов были разработаны дифференцированные режимы эмпирической антибиотикотерапии для каждой локализации инфекции и каждого типа пациентов. Для включения в схемы терапии выбирали АМП, уровень чувствительности к которым составлял $\geq 80\%$. В случае если среди возбудителей инфекции преобладали мультирезистентные и экстремальнорезистентные микроорганизмы в схемы эмпирической АМТ включали комбинации антибиотиков, наиболее эффективных в отношении данных возбудителей, меняли режим введения препаратов и рекомендовали максимальные дозы АМП.

В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол эмпирической АМТ пересматривали каждые 12 месяцев. Первый протокол внедрен в практику в конце июня 2013 года – эту дату считали началом интервенционного периода. Для создания первого протокола проведен

анализ 676 штаммов, полученных при первичных посевах из различных очагов инфекции, при первой редакции протокола использованы локальные данные о чувствительности 2192 штаммов, для второй редакции протокола проанализированы 1474 штамма возбудителей инфекции.

Все протоколы были утверждены приказом генерального директора Пироговского Центра «Об утверждении правил назначения антибиотиков в отделениях стационара».

2.2. Критерии оценки распространенности и уровня антибиотикорезистентности проблемных нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций в стационаре

С целью оценки уровня антибиотикорезистентности 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.

При создании реестра микроорганизмов в бактериологической лаборатории Пироговского Центра использованы методы автоматической видовой идентификации и определения чувствительности к антибиотикам с помощью бактериологических анализаторов «WalkAway 40», DADE BEHRING INC. (USA) и «Vitek 2», BioMérieux (Франция) с применением международных критериев EUCAST.

При наличии показаний для исследования крови на стерильность проводили взятие пробы крови в стандартные флаконы со средами BACTEC™ Plus Aerobic/F Medium и BACTEC™ Plus Anaerobic/F Medium с последующим культивированием флаконов в анализаторе BACTEC 9050, Becton Dickinson в течение 5 суток. В случае выявления роста микроорганизмов в крови проводили выделение чистой культуры методом посева на твердые питательные среды с последующей видовой

идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам в автоматических бактериологических анализаторах.

При оценке микробиологической эффективности Стратегии основное внимание было уделено возбудителям «ESKAPE»:

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.

Указанные микроорганизмы обладали наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности и создавали максимальные трудности при выборе эмпирической АМТ.

Для оценки микробиологической эффективности Стратегии использованы следующие показатели:

Эпидемиологические показатели:

- а. Соотношение грамположительных (Гр+) и грамотрицательных (Гр-) микроорганизмов в стационаре;
- б. Частота выделения микроорганизмов группы «ESKAPE».

Изменение уровня резистентности к антибиотикам у микробиоты стационара:

- а. Доля MRSA среди всех штаммов *S. aureus*;

b. Доля VRE среди всех штаммов *E. faecium*;

c. Частота продукции БЛРС

$$\frac{\text{число БЛРС-положительных штаммов Гр- бактерий}}{\text{число всех штаммов Гр- бактерий}} \quad \times 100\%$$

d. Частота резистентности Гр- бактерий к карбапенемам

$$\frac{\text{число всех Гр- бактерий, резистентных к карбапенемам}}{\text{число всех Гр- бактерий}} \quad \times 100\%$$

e. Частота резистентности *K. pneumoniae* ко всем карбапенемам

$$\frac{\text{число штаммов K. pneumoniae, резистентных к карбапенемам}}{\text{число всех штаммов K. pneumoniae}} \quad \times 100\%$$

Комплексные показатели

В качестве комплексного показателя использован индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ), который объединял в себе информацию о частоте антибиотикорезистентности конкретного микроорганизма и потреблении АМП, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. ИЛУ рассчитан по общепринятой методике, предложенной R. Laxminarayan [275] и описанной в национальных рекомендациях [85; 111]. По своей сути ИЛУ отражает насколько рационально применяются АМП при лечении инфекции определенной этиологии. Интерпретация значений ИЛУ: при индексе равном 0 микроорганизм считается чувствительным ко всем потенциально эффективным АМП, если индекс равен 1, возбудитель устойчив ко всем имеющимся в арсенале антибиотикам. ИЛУ рассчитывали в двух вариантах:

- адаптированный ИЛУ = антибиотикорезистентность анализируемого периода X потребление АМП анализируемого периода;
- фиксированный ИЛУ = антибиотикорезистентность анализируемого периода X потребление АМП предшествующего периода.

Разница между фиксированным и адаптированным индексом показывает, какой вклад внесло изменение потребления АМП в анализируемом периоде в уровень антибиотикорезистентности конкретного микроорганизма.

2.3. Критерии включения пациентов в исследование

В соответствии с задачами исследования анализ данных выполнен в двух когортах пациентов хирургического профиля. Критерии, касающиеся результатов лечения хирургических пациентов с инфекцией, были рассчитаны для когорты больных, которые находились на лечении в специализированном отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Пироговского Центра на 12 коек. Профиль данного отделения реанимации предполагает проведение интенсивной терапии всем пациентам с тяжелой инфекцией, находящимся в Пироговском Центре, в том числе хирургическим больным.

Хирургические больные, у которых течение инфекции осложнялось развитием бактериемии, составили вторую когорту. С учетом того, что бактериемия является нечастым симптомом инфекции, скрининг таких пациентов проведен не только в указанном отделении реанимации, но и в других отделениях стационара.

Критерии включения пациентов в исследование:

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

* - для группы больных, у которых течение инфекции сопровождалось бактериемией, 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.

2.4. Оценка качества антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией

За весь период исследования проведен скрининг 3702 пациентов в специализированном ОАРИТ Пироговского Центра. В соответствии с критериями включения в когорту хирургических пациентов с инфекцией, находившихся на лечении в указанном отделении реанимации, включены 996 больных.

2.4.1. Общая характеристика хирургических больных с инфекцией

Общая характеристика хирургических пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3

Общая характеристика пациентов хирургического профиля с инфекцией

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

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 (см. критерии включения в исследование) соответствует современным критериям диагностики сепсиса [207]. 336 пациентов (33,7%) нуждались в проведении инвазивной респираторной поддержки, медиана длительности которой составила 12 суток (минимально 1, максимально 90 суток).

2.4.2. Характеристика хирургической патологии и оперативных вмешательств у больных, включенных в исследование

Основные нозологические группы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика хирургической патологии в когорте больных с инфекцией

Характер хирургической патологии	Значение показателя (n=996)
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	177 (17,8)
<i>Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)</i>	58 (5,8)
<i>Стенозирующий атеросклероз аорты и ее ветвей, n (%)</i>	38 (3,8)
<i>Поражения клапанного аппарата сердца, n (%)</i>	36 (3,6)

Таблица 4 (продолжение)

Характер хирургической патологии	Значение показателя (n=996)
<i>Цереброваскулярные заболевания, n (%)</i>	35 (3,5)
<i>Венозные тромбозы</i>	10 (1,1)
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 наиболее часто диагностировалась 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 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 5.

Таблица 5

Характеристика первичных хирургических вмешательств в когорте больных с инфекцией

Доля оперированных пациентов	Значение показателя (n=955)
Количество оперированных пациентов, n (%)	955 (95,9)
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%)	381 (39,9)
Характер хирургического вмешательства	
Санитрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%)	440 (46,1)
Сердечно-сосудистая хирургия	123 (12,9)
<i>Аорто-коронарное шунтирование (АКШ), n (%)</i>	<i>39 (4,1)</i>
<i>Коррекция клапанных пороков сердца, n (%)</i>	<i>34 (3,6)</i>
<i>Симультанные операции на сердце (Клапанное протезирование + АКШ), n (%)</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Реконструктивные операции на аорте и ее ветвях, n (%)</i>	<i>22 (2,3)</i>
<i>Чрескожные вмешательства на сердце и коронарных сосудах, n (%)</i>	<i>12 (1,3)</i>
<i>Имплантация кардиостимулятора, n (%)</i>	<i>7 (0,7)</i>
<i>Флебологические вмешательства, n (%)</i>	<i>6 (0,6)</i>
<i>Операции по формированию постоянного сосудистого доступа, n (%)</i>	<i>2 (0,2)</i>
Хирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	104 (10,9)

Таблица 5 (продолжение)

Доля оперированных пациентов	Значение показателя (n=955)
Нейрохирургия	60 (6,3)
<i>Ликвордренирующие операции на головном мозге, n (%)</i>	8 (0,8)
<i>Операции по поводу сосудистой патологии головного мозга, n (%)</i>	32 (3,4)
<i>Удаление новообразований головного и спинного мозга, n (%)</i>	20 (2,1)
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)
Травматология-ортопедия	41 (4,3)
<i>Эндопротезирование суставов, n (%)</i>	8 (0,8)
<i>Стабилизирующие операции на костях и суставах, n (%)</i>	33 (3,5)
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. 5 видно, что наибольшее число хирургических вмешательств 440 (46,1%) носили первично saniрующий характер и были выполнены пациентам по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различных областей, это соответствует нозологической структуре, представленной в табл. 4. 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 когорте больных, которым проводилась интенсивная терапия в ОАРИТ выполнялись менее часто: нейрохирургические 6,3%, операции по поводу доброкачественных невоспалительных абдоминальных операций 5,4%, торакальные 4,7%, ортопедические и травматологические 4,3%, эндоскопические 4,2%, урологические 2,6%, диагностические 2,1%, офтальмологические 0,4%.

2.4.3. Показатели оценки качества антимикробной терапии и исходов у хирургических больных с инфекцией

У когорты пациентов, которые находились в ОАРИТ были оценены две группы показателей: показатели качества АМТ и показатели качества лечения хирургических больных с инфекцией.

Показатели качества АМТ у хирургических пациентов с инфекцией:

- a. Число курсов АМТ

всего курсов АМТ у хирургических пациентов в ОАРИТ
число хирургических пациентов в ОАРИТ

- b. Средняя длительность курса АМТ

всего дней АМТ у хирургических пациентов в ОАРИТ
число хирургических пациентов в ОАРИТ, которые получали АМТ

- c. Количество дней АМТ

общее число дней АМТ у всех хирургических пациентов в ОАРИТ
общее число хирургических пациентов в ОАРИТ

Учитывая, что во многих случаях АМТ была начата в отделении реанимации и продолжена в профильном отделении, данные показатели были рассчитаны, в том числе и по общей продолжительности курсов АМТ.

Показатели качества лечения хирургических пациентов с инфекцией:

- a. Длительность госпитализации в ОАРИТ
- b. Уровень летальности от инфекции в ОАРИТ

число умерших хирургических пациентов с инфекцией в ОАРИТ
число хирургических пациентов с инфекцией в ОАРИТ

2.5. Оценка этиологической структуры и клинических исходов у хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией.

За период с января 2011 по декабрь 2015 года проведен скрининг 534 пациентов с бактериемией, развившейся во время госпитализации в отделения стационара. В соответствии с критериями включения в когорту хирургических пациентов с инфекцией, осложненной бактериемией включено 295 больных, из них 133 больных в преинтервенционном периоде и 162 больных в интервенционном периоде.

2.5.1. Общая характеристика хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией

Общая характеристика когорты хирургических пациентов с бактериемией представлена в таблице 6.

Таблица 6

Общая характеристика пациентов хирургического профиля с инфекцией, осложненной бактериемией

Характеристики групп исследования	Значение показателя
Мужской пол, n (%)	184 (62,4)

Таблица 6 (продолжение)

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

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.

2.5.2. Характеристика хирургических вмешательств у больных с инфекцией, осложненной бактериемией

Среди больных с бактериемией был оперирован 281 пациент по поводу основной патологии или осложнений основного заболевания, доля оперированных пациентов составила 95,3%, 179 пациентов оперированы

повторно. Характеристика первичных хирургических вмешательств в группе пациентов с бактериемией представлена в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика первичных хирургических вмешательств в когорте больных с инфекцией, осложненной бактериемией

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	110 (39,1)
<i>АКШ, n (%)</i>	<i>28 (10,0)</i>
<i>Коррекция клапанных пороков сердца, n (%)</i>	<i>28 (10,0)</i>
<i>Симультанные операции на сердце (Клапанное протезирование + АКШ), n (%)</i>	<i>4 (1,4)</i>
<i>Реконструктивные операции на аорте и ее ветвях, n (%)</i>	<i>13 (4,6)</i>
<i>Чрескожные вмешательства на сердце и коронарных сосудах, n (%)</i>	<i>18 (6,3)</i>
<i>Имплантация кардиостимулятора, n (%)</i>	<i>9 (3,2)</i>
<i>Флебологические вмешательства, n (%)</i>	<i>5 (1,8)</i>
<i>Операции по формированию постоянного сосудистого доступа, n (%)</i>	<i>5 (1,8)</i>
Санлирующие 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)
Нейрохирургия	33 (11,8)
<i>Ликвородренирующие операции на головном мозге, n (%)</i>	<i>9 (3,2)</i>
<i>Операции по поводу сосудистой патологии головного мозга, n (%)</i>	<i>14 (5,0)</i>

Таблица 7 (продолжение)

Доля оперированных пациентов	Значение признака
<i>Удаление новообразований головного и спинного мозга, n (%)</i>	10 (3,6)
Травматология-ортопедия	11 (3,9)
<i>Эндопротезирование суставов, n (%)</i>	6 (2,1)
<i>Стабилизирующие операции на костях и суставах, n (%)</i>	5 (1,8)
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; saniрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний – 61 (21,7%); операции по поводу онкологических 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.

2.5.3. Критерии оценки эффективности лечения хирургических больных с инфекцией, осложненной бактериемией

У хирургических пациентов с бактериемией, включенных в исследование, были оценены следующие показатели:

- структура инфекций, вызвавших бактериемию;
- частота использования инвазивных устройств;
- доля бактериемий, вызванных возбудителями группы «ESKAPE»;
- доля и этиологическая структура кандидемий;
- длительность госпитализации в стационар;
- внутрибольничная летальность.

2.6. Оценка экономической эффективности стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью

Экономическую эффективность внедрения Стратегии оценивали на основании следующих параметров:

- а. Уровень потребления антибиотиков в стационаре

$$\frac{\text{количество установленных дневных доз (DDD) антибиотика}}{\text{количество дней, проведенных пациентами в стационаре}} \times 100$$

- б. Структура потребления АМП

- с. Изменение структуры расходов на закупку АМП.

Для оценки указанных показателей а. и б. выполнен анализ ежегодного потребления антибиотиков в отделениях стационара, расчет показателя установленной дневной дозы (DDD – Defined Daily Dose) антибиотика произведен в соответствии с общепринятой международной методикой, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения и представленной на веб-сайте «WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology» по адресу www.whocc.no/atc_ddd_index/. Для расчета показателя а. использованы данные, представленные в табл. 1.

Структуру расходов на АМП оценивали исходя из ежегодных закупочных цен у поставщиков Пироговского Центра.

2.7. Сравнимые периоды исследования

В исследовании выполнен расчет ежегодного изменения показателей антибиотикорезистентности важнейших нозокомиальных возбудителей: 2011-2012 годы (преинтервенционный период) и 2014-2015 годы (интервенционный период). С учетом того, что процесс обработки данных об антибиотикорезистентности для создания первого Протокола был инициирован в конце 2012 года, часть конечных данных об уровне микробной резистентности была использована для выбора эмпирической АМТ в течение всего 2013 года, а не только с момента официального утверждения соответствующего Протокола. Таким образом, 2013 год считали переходным и данные этого года для оценки динамики изменений не учитывали.

Все показатели антибиотикорезистентности рассчитаны для следующих периодов:

- 2011 год (4163 штамма),
- 2012 год (4303 штамма),
- 2014 год (3613 штаммов);
- 2015 год (4190 штаммов).

Определение статистической достоверности отличий проведено для 2012 года (преинтервенционный период) и 2015 года (интервенционный период).

При оценке качества лечения и клинических исходов пациентов хирургического профиля с инфекцией проведен анализ данных за 30 мес.

преинтервенционного (январь 2011 – июнь 2013) и 30 мес. интервенционного (июль 2013 – декабрь 2015) периода.

2.8. Статистическая обработка данных

Описательная статистика:

- количественные признаки, имеющие нормальное распределение представлены в виде – выборочное среднее значение (μ) и стандартное отклонение (σ),
- количественные признаки, не имеющие нормального распределения, представлены в виде – медиана (M), первый и третий квартили (Q1-Q3),
- качественные признаки представлены в виде – абсолютное значение и доля n (%).

Анализ соответствия вида распределения изучаемых параметров закону нормального распределения проводился с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

Определение статистической достоверности отличий количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – с использованием критерия Манна-Уитни. Для определения статистической достоверности различий относительных величин использован критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера в зависимости от численности сравниваемых совокупностей. При описании показателей антибиотикорезистентности, с учетом большого массива данных, дополнительно указан 95% доверительный интервал (95%ДИ).

Статистический анализ данных проводился с использованием стандартных методик с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7.

ГЛАВА 3. ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ ОТ УРОВНЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

3.1. Инновационные методы профилактики хирургических инфекций в многопрофильном стационаре

В течение последних 10 лет в Пироговском Центре в лечебную практику были внедрены современные инновационные подходы и технологии, интеграция которых позволила улучшить качество оказания медицинской помощи и уменьшить частоту хирургических инфекций в стационаре.

Мультидисциплинарный подход

Для повышения эффективности лечебно-диагностического процесса в современных условиях в Пироговском Центре – многопрофильном федеральном лечебном учреждении, в течение последнего десятилетия были разработаны клинические протоколы, стандарты, методические руководства, лечебно-диагностические алгоритмы, внедрён принцип мультидисциплинарного подхода с использованием инновационных минимально инвазивных технологий («щадящая хирургия») при выполнении специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Рекомендации содержали положения, применение которых позволяло лечащему врачу-хирургу и врачам смежных специальностей методично и последовательно провести весь комплекс необходимых и достаточных диагностических мероприятий, и правильно определив план лечения для типовой клинической ситуации, персонифицировать его для конкретного пациента.

Основу протоколов составили вопросы стратегии и тактики в плановой и неотложной хирургии. Одним из ключевых элементов хирургической стратегии являлась оценка показаний и противопоказаний к оперативному

вмешательству, сроков и объема его выполнения, с учётом факторов операционного риска. К этим факторам относились: временные параметры развития хирургической патологии, наличие или вероятность возникновения осложнений, компенсаторные возможности и функциональные резервы организма. Наряду с этим, проведение консервативного лечения перед операцией и целенаправленная интенсивная предоперационная подготовка являлись не менее важными компонентами хирургической стратегии в целом. Тактика определяла методы выполнения оперативного вмешательства (традиционного или миниинвазивного), саму хирургическую технологию и помогала выбрать оптимальные пути решения возможных проблем на отдельных этапах проведения операции с учётом интраоперационной клинической ситуации. Риски оперативного вмешательства и окончательное решение о возможном его объёме оценивала мультидисциплинарная команда при участии хирургов, а также необходимых врачей смежных дисциплин: анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, неврологов и т.д., или соответствующая врачебная комиссия.

Мультидисциплинарный персонализированный подход позволял во многом устранить влияние современных негативных факторов, способствовавших развитию инфекционных осложнений в периоперационном периоде. С целью выбора оптимальной стратегии лечения каждый пациент разбирался коллегиально, например, на онкологической комиссии, в состав которой входили: хирург-онколог, химиотерапевт, врач-радиотерапевт, анестезиолог-реаниматолог, кардиолог, морфолог. Мультидисциплинарный консилиум в составе онкокомиссии определял стадийность онкологического процесса, его основные параметры (гистологическую верификацию, степень распространенности, развившиеся или угрозу развития осложнений опухоли), а также разрабатывал последовательность комбинированного лечения и, в частности, объем оперативного пособия (включая щадящие хирургические методики в качестве подготовки к радикальной операции или в паллиативном режиме).

Подобный разбор и взвешенная всесторонняя оценка основных жизненно важных параметров пациента позволяли принять решение о возможности выполнения радикального хирургического вмешательства не только на основании стадийности ракового процесса и резектабельности опухоли, но и определения курабельности пациентов при наличии тяжёлой конкурирующей или сопутствующей патологии. При возникновении необходимости изменения ранее намеченного плана операции – появление новых знаний в ходе интраоперационной ревизии, развитии осложнений и возникновении непредвиденных обстоятельств и т.п., проводился интраоперационный консилиум (в том числе в режиме удаленного доступа), который и определял окончательный вариант и объем оперативного вмешательства.

Миниинвазивные хирургические технологии

Наряду с традиционными открытыми вариантами хирургических вмешательств в клинической практике Пироговского Центра в течение многих лет широко использовались минимально инвазивные технологии (МИТ) в диагностике и 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 рентгенотелевидения, 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, малого таза, средостения), а также сочетание указанных МИТ (одновременное – «рандеву-технология» или последовательное в разных сочетаниях). Это позволяло обеспечить широкий выбор оптимальной миниинвазивной или неинвазивной технологии в персонафицированной программе лечения пациента и значительно снизить риск развития хирургической инфекции.

Ниже приведены несколько частных примеров использования МИТ в различных областях хирургии в Пироговском Центре, которые обеспечивали минимальную травматизацию тканей при оперативном вмешательстве, давали возможность ранней активизации пациентов и, тем самым, снижали риск развития любых инфекционных осложнений у хирургических больных.

Роботическая и лапароскопическая передняя резекция прямой кишки

Применение роботической системы Da Vinci при вмешательствах по поводу рака прямой кишки (рис. 1) имело ряд преимуществ за счет трехмерного изображения и лучшей ориентации, большей степени свободы при манипуляциях в ограниченном пространстве полости малого таза, а также простоты выполнения лимфаденэктомии. Наличие трехмерного изображения, отсутствие интенционного дрожания рабочих инструментов с 7 степенями свободы, высокая точность и аккуратность движений, являлись ключевыми звеньями успешного выполнения таких операций на прямой кишке, позволявшими избежать развития серьезных осложнений. В течение 5 лет (с 2011 по 2015 годы) в Пироговском Центре было выполнено 64 роботассистированных и лапароскопически-ассистированных передних резекции прямой кишки. Частота осложнений составила 18,8%, из них несостоятельность анастомоза – 10,9% случаев, динамическая кишечная непроходимость – 4,7%, перфорация острой язвы тонкой кишки – 1,6%, травма мочеточника – 1,6%. Летальных исходов не отмечено.

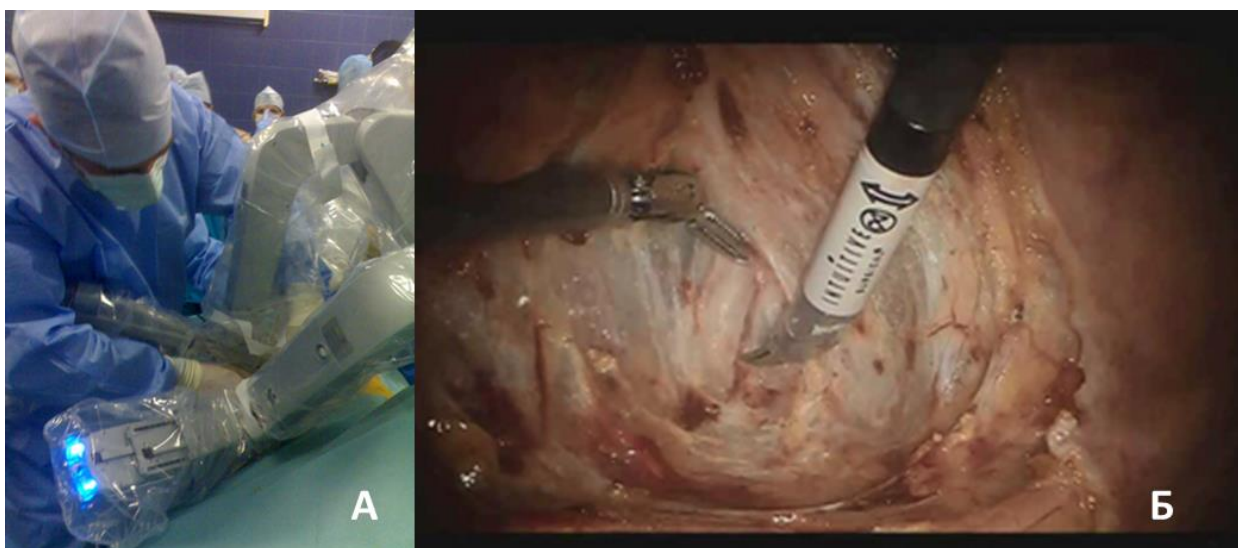


Рис. 1. Выполнение передней резекции прямой кишки с использованием роботического хирургического комплекса «Da Vinci»: А – внешний вид роботической установки, Б – этап мезоректумэктомии.

Эндоскопическое лечение ахалазии кардии

В Пироговском Центре для лечения такой патологии, как ахалазия кардии I-IV ст. с успехом использована методика эндоскопической баллонной пневмокардиодилатации (рис. 2). В период с 2010 по 2014 гг. проходили лечение 37 пациентов с данным заболеванием, среди них: с I ст. – 6 (16,2%), II ст. – 12 (32,4%), III ст. – 13 (35,2%), IV ст. – 6 (16,2%). Диагноз был поставлен на основании клинической картины, данных эндоскопического и рентгенологического методов обследования.

33 пациентам с ахалазией кардии I-III стадии произведена эндоскопическая баллонная пневмокардиодилатация. Положительный эффект эндоскопического лечения отмечен у 31 из 33 (93,9%) больных, отсутствие эффекта у 2 (6,1%) пациентов. Осложнение возникло в 1-м (3,0%) случае – активное кровотечение из линейных разрывов слизистой пищевода, которое остановили с применением местного эндоскопического гемостаза. Рецидивов через 6 месяцев у больных не отмечено, при контрольном осмотре через 1 год 3-м пациентам (9,0%) потребовался повторный курс баллонной дилатации. Лишь двум больным из 33 с ахалазией кардии III стадии потребовалась кардиомиотомия по Хеллеру с фундопликацией (в одном

случае с применением роботического хирургического комплекса «Da Vinci») так как после трех курсов эндоскопической баллонной пневмокардиодилатации у них возник рецидив. Только четырем пациентам из 37 с ахалазией кардии III-IV ст. была выполнена открытая операция – субтотальная резекция пищевода с одновременной пластикой желудочным трансплантатом.

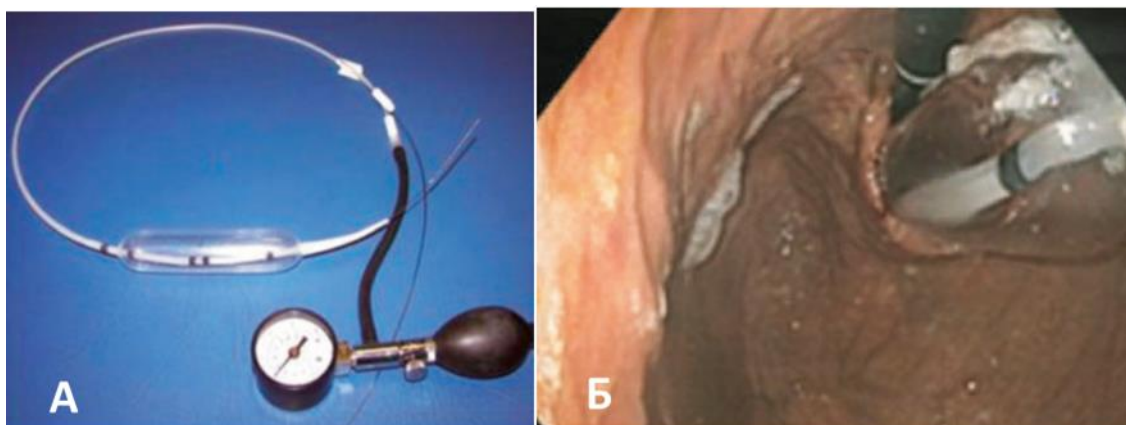


Рис. 2. А – баллонный дилататор, манометр, струна-проводник; Б – эзофагогастродуоденоскопия: ретропозиция из желудка – баллонный дилататор и эндоскоп, проведённые через кардиоэзофагеальный переход.

Миниинвазивные технологии в гепатобилиарной хирургии

Становление и развитие чрескожных МИТ в Пироговском Центре во многом связано с созданием в 2009 году отделения ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, которое выполняло функции как диагностического, так и лечебного подразделения. При этом чрескожные МИТ под контролем ультразвука и рентгенотелевидения (РТВ) применяются как в отдельности, так и в сочетании с другими хирургическими технологиями (эндоскопическими, эндоваскулярными и др.), кроме того, была внедрена неинвазивная технология – ультразвуковая абляция (HIFU) опухолей. За период с 2009 по 2016 годы в этом отделении выполнено 2117 операций под контролем УЗ и РТВ, из них при заболеваниях органов гепатопанкреатобилиарной зоны – 1110, при послеоперационных осложнениях – 443, при поражении других органов – 624.

Механическая желтуха

В отделении ультразвуковых и рентгенхирургических методов диагностики и лечения применялся весь необходимый спектр чрескожных МИТ под УЗ и РТВ навигацией для декомпрессии желчных протоков – различные варианты желчеотведения, начиная от холецистостомии, наружного и наружно-внутреннего дренирования, одномоментного дренирования через две доли печени, в том числе с сочетанием наружного и наружно-внутреннего дренирования у одного пациента (рис. 3).

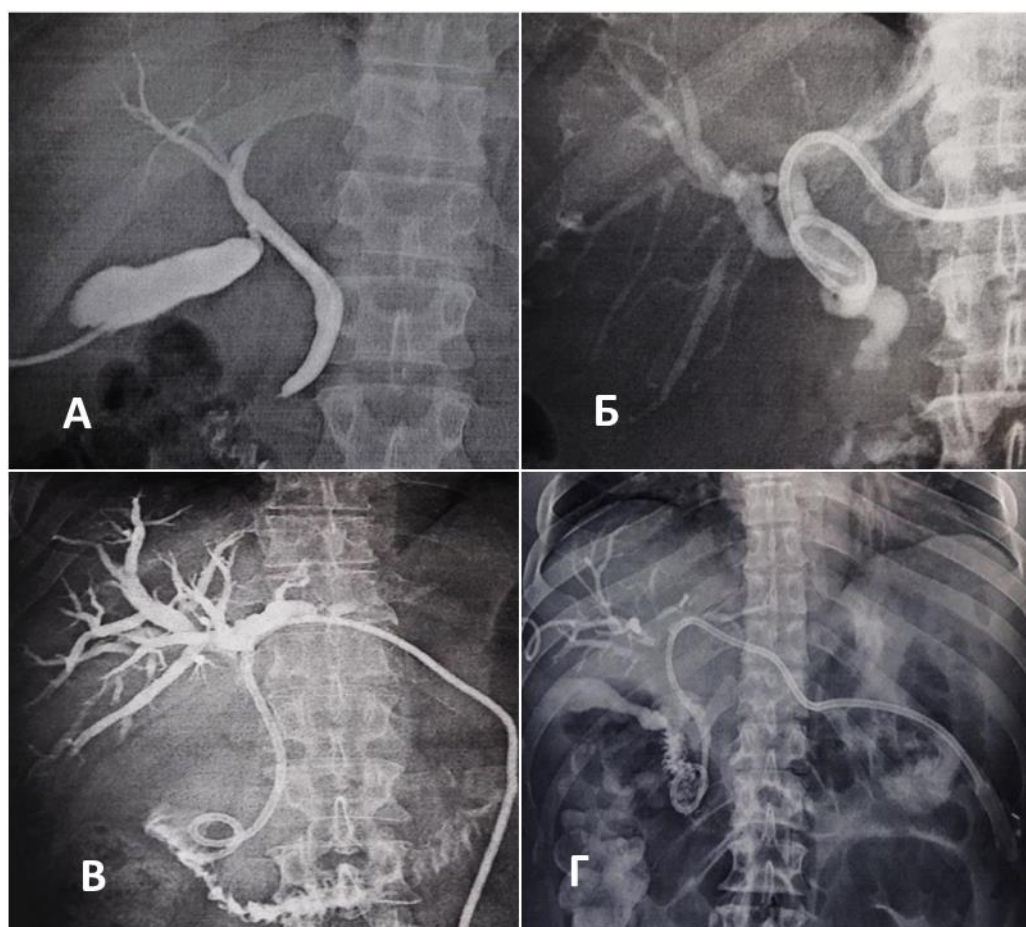


Рис. 3. Чрескожное чреспеченочное желчеотведение: А – холецистостомия; Б – наружная холангиостомия; В – наружно-внутренняя холангиостомия через левую долю; Г – сочетание наружной холангиостомии через правую долю и наружно-внутренней холангиостомии через левую долю печени.

В качестве метода обеспечения постоянного желчеотведения при механической желтухе опухолевого генеза использовали стентирование желчных протоков, как стандартные варианты антеградного стентирования, так и варианты, применяемые при высоком блоке желчных протоков – это Т- и У-образное стентирование (рис. 4).

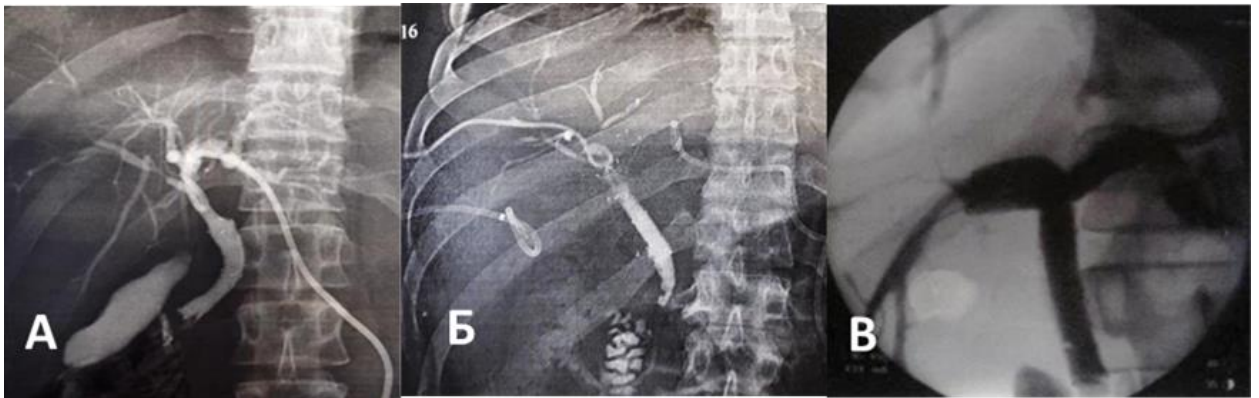


Рис. 4. Варианты антеградного стентирования: А – стандартное; Б – У-образное; В – Т-образное.

В последние годы, именно при поражении желчных протоков и механической желтухе, в клиническую практику Пироговского Центра были внедрены тандемные (рандеву, гибридные) вмешательства у пациентов при развитии стриктуры билиодигестивных анастомозов после панкреатодуоденальной резекции, наличии конкрементов, инородного тела во внутри- и внепеченочных желчных протоках (рис. 5), опухолевой стриктуре желчных протоков с целью контроля установки стента, коррекции его положения при миграции, реканализации окклюзированного стента или рестентирования применяли одномоментно МИТ под контролем УЗ и РТВ и

ретроградные эндоскопические методы.

Острый деструктивный панкреатит

В Пироговском Центре накоплен большой опыт использования МИТ при остром панкреатите. Принятый алгоритм комплексного лечения острого деструктивного панкреатита во всех случаях при необходимости хирургического вмешательства, первым этапом



Рис. 5. Интраоперационная рентгенограмма. Рандеву-технология (чрескожная и эндоскопическая) при удалении конкрементов из внутри и внепеченочных желчных протоков после панкреатодуоденальной резекции.

предусматривал применение чрескожных МИТ, которые обладали высокой

эффективностью при лечении этого тяжелого заболевания и его осложнений. При острых парапанкреатических скоплениях более 100 мл выполняли тонкоигольную пункцию с последующим интраоперационным решением вопроса о необходимости наружного дренирования. Считалось оправданным применение чрескожных МИТ при распространенных формах панкреонекроза – флегмоне забрюшинной клетчатки, секвестрации забрюшинной клетчатки (рис. 6).

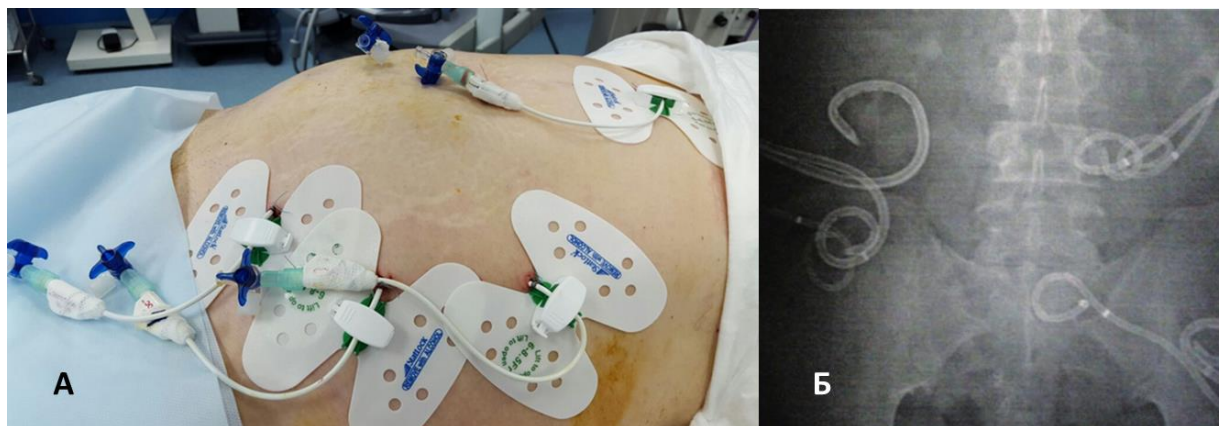


Рис. 6. Дренирование забрюшинной клетчатки при осложненном течении острого деструктивного панкреатита: А – наружные дренажи, установленные посредством МИТ; Б – вид дренажей под контролем РТВ.

Своевременное использование этих вмешательств позволило снизить летальность при этом тяжелом заболевании в несколько раз. Лечение острого деструктивного панкреатита – длительный процесс (иногда до 2,5–3 месяцев). В ряде случаев, с целью адекватного дренирования воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке посредством выполнения чрескожной некрсеквестрэктомии требовалась установка большого числа дренажей (одномоментно до 27 дренажей у одного пациента) с последующей санацией, промыванием, заменой и своевременной коррекцией положения. Такая тактика позволяла получить в большинстве случаев положительный результат – купировать воспалительный процесс в забрюшинной клетчатке и практически полностью излечить больного. Опыт лечения острого деструктивного панкреатита и его осложнений показал необходимость отказа от ранних лапаротомий в пользу использования многокомпонентной консервативной терапии, дополняемой при

необходимости МИТ. Показания к лапаротомии возникали крайне редко – это были гнойный перитонит или аррозивное кровотечение. Подобный подход позволил добиться положительных результатов у 94,3% больных с деструктивным панкреатитом в стадии гнойно-некротических осложнений. При этом среди всех пациентов, пролеченных в период с 2009 по 2016 годы с помощью МИТ, летальный исход был отмечен только в одном случае.

Ключевое значение МИТ приобрели в лечении поздних осложнений острого деструктивного панкреатита, например, псевдокист, имевших связь с потоковой системой поджелудочной железы. Отсутствие капсулы, стихающий перифокальный воспалительный процесс не позволяли использовать традиционное хирургическое вмешательство (цистоэнтеростомия, цистогастростомия). Именно с помощью МИТ за несколько этапов удавалось добиться создания внутреннего анастомоза между псевдокистой и просветом 12-ти перстной кишки. Выполнение подобной операции было возможно в остром периоде, когда не было необходимости дожидаться формирования капсулы для создания подобного анастомоза хирургическим путем (рис. 7).

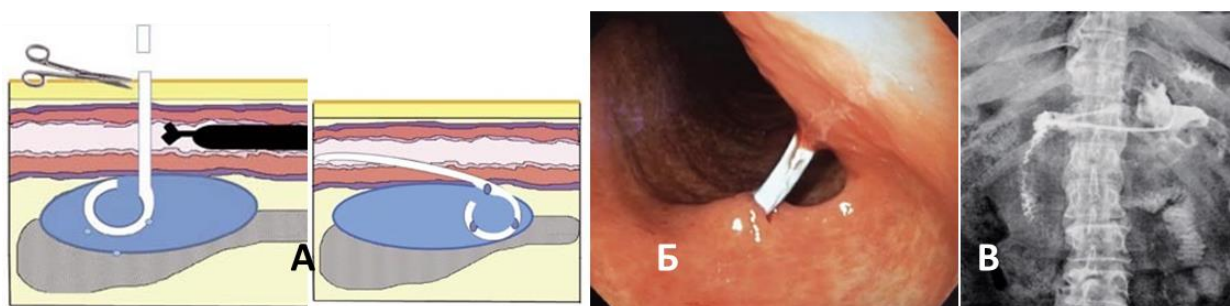


Рис. 7. Этапы чрескожной цистогастростомии: А – схема чрескожной цистогастростомии; Б – эндоскопический этап выполнения цистогастростомии; В – интраоперационная рентгенограмма. Цистогастростома функционирует адекватно.

Эхинококкоз печени

Чрескожные мининвазивные (пункционно-дренирующие) методы под контролем УЗИ, внедренные в Пироговском Центре, заняли важное место при лечении больных эхинококкозом. Чрескожные МИТ давали лучшие результаты при моновезикулярных кистах (I–II тип по Gharbi) без кальциноза

фиброзной капсулы, при этом размеры кисты, как правило, не имели принципиального значения. Кисты малых размеров (до 3–4 см) подлежали чрескожной пункции с противопаразитарной обработкой 87% глицерином. При кистах большего размера выполняли наружное чрескожное дренирование, противопаразитарную обработку глицерином с обязательным удалением всех герминативных элементов кисты (рис. 8).



Рис. 8. Интраоперационные ультразвуковые сканограммы этапов чрескожной эхинококкэктомии: А – пункция кисты и противопаразитарная обработка; Б – спадение хитиновой оболочки под воздействием гермецида; В – дренирование кисты.

Чрескожная эхинококкэктомия была, также, применима при отказе больного от традиционного вмешательства, тяжелом состоянии, в сложных клинических ситуациях, при резидуальном и рецидивном эхинококкозе. По своей эффективности чрескожные методы не уступали традиционным вариантам лечения эхинококкоза при соблюдении всех технических приемов вмешательства и показаний.

Ультразвуковая абляция при опухолей

С 2009 года в Пироговском Центре внедрен метод HIFU (High Intensive Focused Ultrasound), который также известен, как ультразвуковая абляция или фокусированная ультразвуковая хирургия. Данный вариант МИТ был использован в качестве альтернативы традиционного хирургического лечения пациентов, как самостоятельный метод – при миоме матки, гемангиомах печени, доброкачественных опухолях поджелудочной железы, а также как этап комплексного лечения больных онкологического профиля при метастатическом поражении печени. В период с 2009 по 2016 годы в

Пироговском Центре выполнено 796 HIFU-абляций у пациентов с различной онкологической патологией. Результаты использования фокусированной ультразвуковой хирургии в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства свидетельствовали о безопасности, эффективности и хорошей переносимости метода.

На рисунке 9 продемонстрированы результаты применения УЗ-абляции солитарного метастаза печени у пациентки с диагнозом: умереннодифференцированная аденокарцинома прямой кишки T3N1M1. Первым этапом в декабре 2008 года пациентке была выполнена открытая передняя резекция прямой кишки, резекция III и VIII сегментов печени. В послеоперационном периоде проведено 3 курса системной химиотерапии по схеме «FOLFOX-4», которые перенесла удовлетворительно. При контрольной компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в феврале и далее – в марте 2009 года в VII сегменте печени обнаружен очаг неоднородной структуры, размером 4,5 см, с показателем 36 ед. Н. В артериальную фазу – незначительное накопление контраста, а в венозную – до 84 ед. Н (см. рис. 9А). В качестве этапного лечения с циторедуктивной целью, а также улучшения результатов проводимой химиотерапии, пациентке выполнена HIFU-абляция метастаза в VII сегменте печени. Операцию пациентка перенесла удовлетворительно. При контрольном исследовании органов брюшной полости через неделю после операции – по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (см. рис. 9Б), отмечено уменьшение накопления контрастного препарата в узле, зона абляции составила 85%, что является достаточным для его полной регрессии.

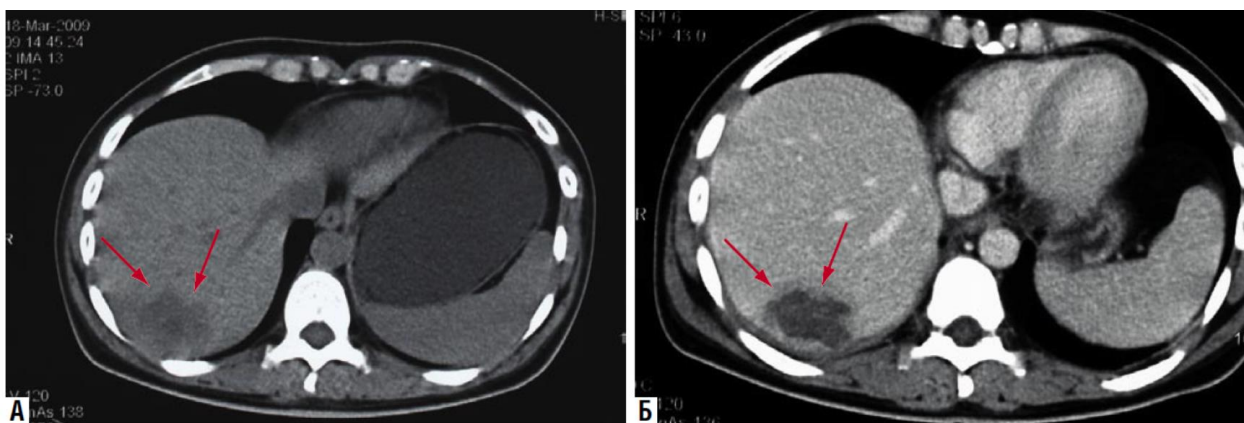


Рис. 9. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до (А) и после (Б) выполнения ультразвуковой абляции метастаза печени (стрелками указан очаг в печени).

Неоспоримыми преимуществами МИТ были их малая травматичность, низкая частота осложнений и летальности, а также лучшее качество жизни оперированных больных и т.д. Однако, не все хирургические аспекты можно было решить только в рамках МИТ. Принятый в Пироговском Центре мультидисциплинарный (пациент-ориентированный) подход, позволял правильно определить стратегию и тактику ведения пациента, найти оптимальный путь к применению тех или иных хирургических технологий или путь к разумному, сочетанному (последовательному) их использованию. Именно потенциал многопрофильного стационара давал возможность выбрать из всего спектра вмешательств оптимальный набор и рациональный порядок использования МИТ и традиционных хирургических вмешательств.

Другие методы профилактики хирургических инфекций

Помимо МИТ в Пироговском Центре в периоде исследования были внедрены и рутинно использовались другие методы профилактики хирургической инфекции у пациентов в периоперационном периоде. К ним относились инновационные методы профилактики ИОХВ, послеоперационной пневмонии, КАИК, ИМВП.

Методы профилактики ИОХВ

К стандартным методам профилактики ИОХВ, помимо традиционных подходов (щадящее отношение к тканям в области хирургического

вмешательства, тщательный гемостаз, использование минимально возможного количества дренажей, профилактика интраоперационной гипотермии и т.д.), относили, например, применение шовного материала с антибактериальным покрытием (рис. 10) для ушивания операционной раны.

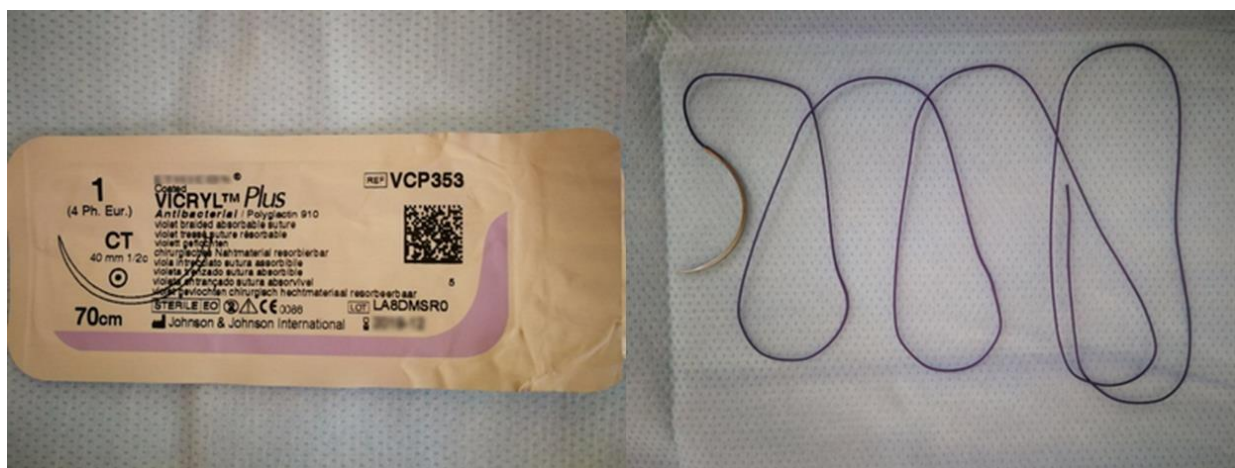


Рис. 10. Шовный материал с антибактериальным покрытием.

Другим примером инновационной технологии профилактики ИОХВ у пациентов с высоким риском рецидива внутрисердечной инфекции после кардиохирургических вмешательств по поводу инфекционного эндокардита было использование нити серебра, которая внедрялась в оплетку искусственного сердечного клапана, создание специальной серебрясодержащей ткани «Витлан», а также импрегнация протеза серебром (рис. 11, 12).

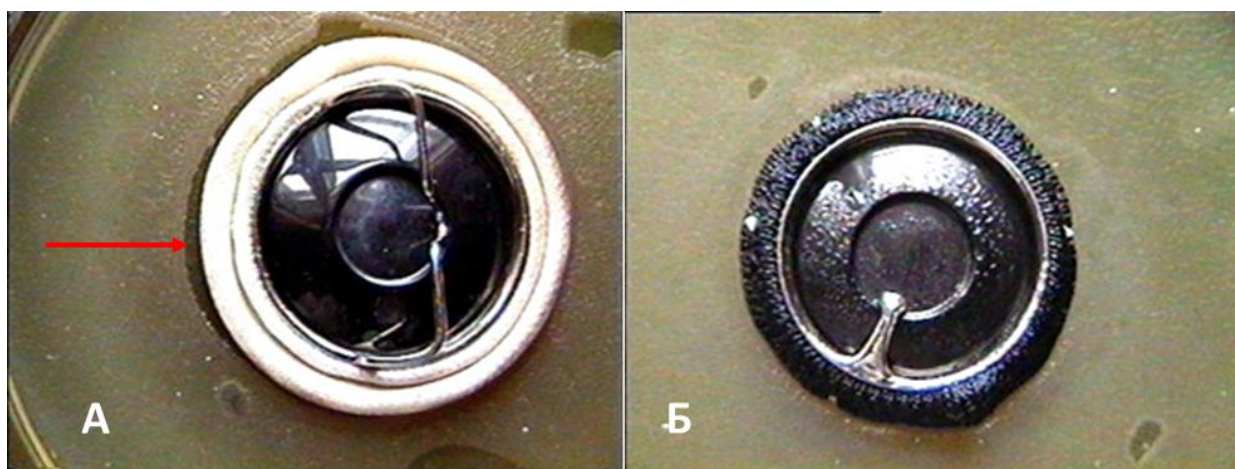


Рис. 11. А – видна зона задержки роста (указана стрелкой) колоний синегнойной палочки вокруг клапанного протеза с манжетой, прошитой циркулярно серебряной нитью; Б – сплошной рост колоний синегнойной палочки вокруг клапанного протеза без прошивания оплетки серебряной нитью.

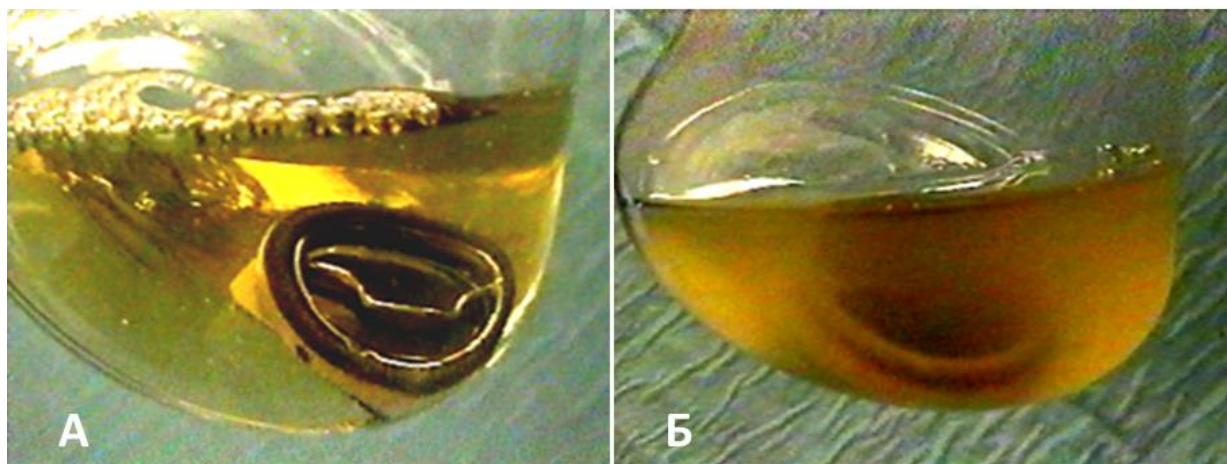


Рис. 12. Внешний вид мясопептонного бульона через 6 суток инкубации посеребренного (А) и стандартного (Б) сердечных клапанов.

Последняя методика показала наибольшую эффективность и была доведена до стадии промышленного производства таких клапанов. Разработку и внедрение в клиническую практику Пироговского Центра серебрясодержащих клапанных протезов проводил коллектив, возглавляемый академиком РАН Шевченко Ю.Л. Их использование показало высокую эффективность в профилактике рецидива внутрисердечной инфекции и развития протезного эндокардита. Частота этого грозного осложнения в настоящее время не превышает 2–4%.

Профилактика послеоперационной пневмонии

В 2006 году в Пироговском Центре был разработан и внедрен в практику локальный Протокол профилактики нозокомиальной, в том числе послеоперационной, пневмонии у больных, находящихся на лечении в ОРИТ (табл. 8).

Таблица 8

Протокол профилактики нозокомиальной пневмонии в ОРИТ

1. Активное применение методов защиты дыхательных путей и респираторной поддержки при наличии показаний.
2. Ранняя чрескожная пункционно-дилатационная трахеостомия (на 1-2 сутки от интубации трахеи) в случае прогноза длительной ИВЛ (более 7 суток).
3. Строгое соблюдение правил асептики и антисептики при манипуляциях с дыхательными путями больного.

Таблица 8 (продолжение)

4. Профилактика микроаспирации: <ul style="list-style-type: none"> • использование эндотрахеальных трубок с возможностью надманжеточной аспирации и автоматической поддержкой заданного давления в манжетке; • постоянная аспирация содержимого надманжеточного пространства.
5. Обработка полости рта 0,05% водным р-ром хлоргексидина не реже 3 раз в сутки.
6. Использование закрытых систем для санации трахеи.
7. Отказ от плановых санационных фибробронхоскопий. <ul style="list-style-type: none"> • Предотвращение контаминации оборудования: предпочтительное применение тепловлагообменников при проведении ИВЛ.
8. Оптимизация респираторной поддержки: <ul style="list-style-type: none"> • применение концепции безопасной ИВЛ; • раннее использование режимов респираторной поддержки, обеспечивающих возможность самостоятельного дыхания; • ежедневная оценка готовности больного к прекращению ИВЛ.
9. Отказ от профилактического введения антибиотиков при проведении ИВЛ.
10. Раннее энтеральное питание с соблюдением принципов профилактики регургитации: <ul style="list-style-type: none"> • постепенное увеличение объема энтерального питания в течение 4-7 дней до необходимого уровня энергетических потребностей; • приподнятое положение головного конца кровати до угла 30-45°; • регулярный контроль положения желудочного зонда и объема остаточного содержимого желудка; • индивидуальный выбор режима питания.
11. Ранняя активизация и реабилитация больного (с первых суток послеоперационного периода при отсутствии противопоказаний).

Главными наиболее эффективным компонентами протокола считали раннюю трахеостомию (рис. 13), постоянную аспирацию содержимого надманжеточного пространства у интубированных больных на ИВЛ (рис. 14), регулярную, эффективную обработку полости рта 0,05% водным раствором хлоргексидина с использованием специальных наборов (рис. 15), применение закрытых систем для санации трахеи и тепловлагообменных фильтров, препятствующих экзогенному инфицированию нижних дыхательных путей нозокомиальными микроорганизмами (рис. 16).



Рис. 13. Пункционно-дилатационная трахеостомия по методике Griggs.

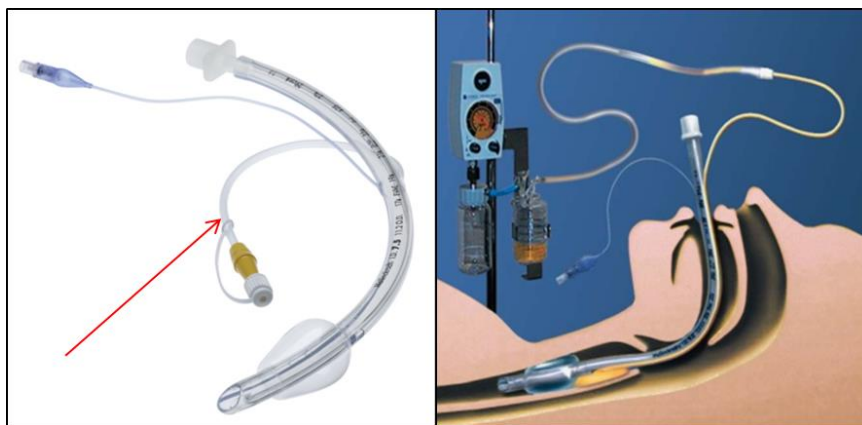


Рис. 14. Постоянная аспирация содержимого надманжеточного пространства через специальный канал эндотрахеальной трубки (указан стрелкой) у больных на ИВЛ.



Рис. 15. Обработка полости рта с использованием специализированного набора у больного на ИВЛ.

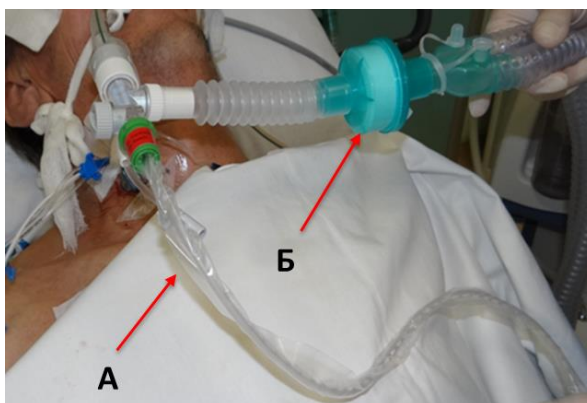


Рис. 16. Закрытая система для санации трахеи (А) и тепловлажмообменный фильтр (Б) в контуре ИВЛ.

Многолетнее использование протокола профилактики нозокомиальной пневмонии позволило сократить частоту этого грозного осложнения у больных в ОАРИТ более чем в три раза.

Профилактика катетер-ассоциированной инфекции

На протяжении всего периода исследования в Пироговском Центре были реализованы и успешно применялись базовые, наиболее эффективные принципы профилактики КАИК, которые позволяли снизить частоту этого осложнения. К ним относились: соблюдение строгой асептики и антисептики, а также использование максимальных барьеров (стерильный халат, маска, шапочка, перчатки, укрывание манипуляционного поля) при установке ЦВК, обработка операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина, использование прозрачных повязок, позволяющих наблюдать за местом установки катетера. У пациентов с высоким риском развития КАИК (тяжелое состояние, длительное пребывание в ОАРИТ, сепсис) применяли прозрачные повязки с гелевой спонжем, пропитанным хлоргексидином (рис. 17).



Рис. 17. Простая прозрачная повязка (А) и прозрачная повязка с гелевой подушкой, пропитанной хлоргексидином (Б) для фиксации ЦВК.

Для профилактики катетер-ассоциированной ИМВП у пациентов с предполагаемой длительностью стояния катетера 7 суток и более использовали закрытые системы мочеотведения с портом для забора мочи и промывания (рис. 18).

Во всех случаях установки катетеров и других инвазивных устройств стремились к их максимально быстрому удалению.

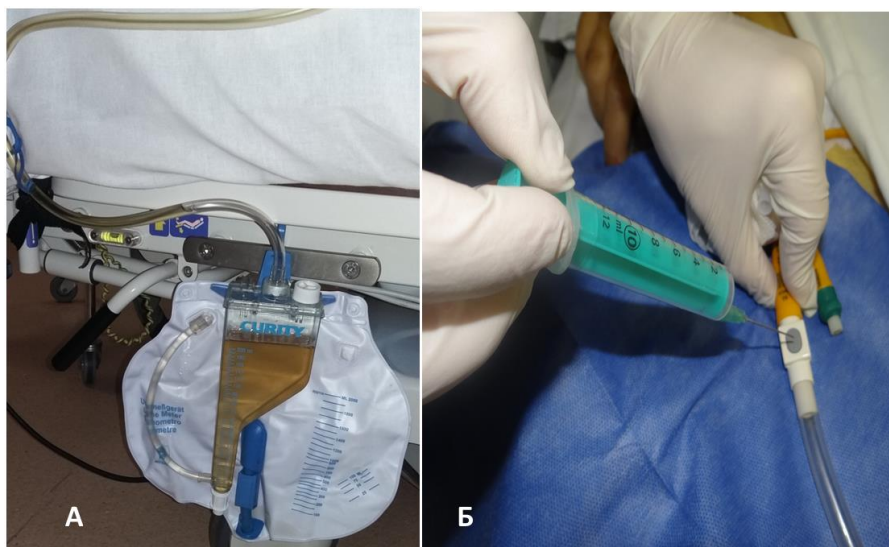


Рис. 18. Закрытая система мочеотведения (А) с портом для забора мочи и промывания мочевого пузыря (Б).

Таким образом, на момент проведения исследования в Пироговском Центре 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 рентгенотелевидения, 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, малого таза, средостения), а также сочетание указанных МИТ (одновременное – «рандеву-технология» или последовательное в разных сочетаниях). 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, 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 в объективной реальности нулевой уровень ИСМП недостижим, и 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.

3.2. Алгоритм диагностики хирургической инфекции в многопрофильном стационаре

Принципы диагностики различных видов хирургической инфекции в Пироговском Центре в период проведения исследования были основаны на мультидисциплинарном подходе с использованием всех современных диагностических ресурсов подразделений многопрофильного стационара. Наиболее пристального внимания требовали больные хирургического профиля в тяжелом состоянии, которые находились в ОАРИТ.

Ежедневно в отделениях реанимации проводился утренний обход, который возглавлял главный хирург Пироговского Центра. В утреннем обходе принимали участие заведующие хирургическими отделениями, чьи пациенты находились на лечении в ОАРИТ. При появлении у пациента признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) дежурный реаниматолог проводил балльную оценку по шкале SOFA (табл. 9) с целью определения степени выраженности органной дисфункции, о результатах оценки докладывал на утреннем обходе. В случае оценки по шкале SOFA в 2 балла и более и последующем выявлении документированного очага инфекции коллегиально определяли правомочность вынесения диагноза – сепсис. Лечебные мероприятия при наличии двух указанных факторов начинали немедленно.

Таблица 9

Шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤ 5 или любая доза добутамина*	Допамин > 5, или адреналин ≤ 0,1, или норадреналин ≤ 0,1*	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
Центральная нервная система	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	< 110	110–170	171–299	300–440 или < 500 мл мочи/сут	> 440 или < 200 мл мочи/сут

* Введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин

При появлении признаков ССВР диагностический алгоритм у хирургического больного в ОАРИТ состоял в исключении следующих наиболее вероятных очагов инфекции:

1. ИОХВ – исключение данной локализации инфекции было приоритетным для больных, перенесших любые хирургические

вмешательства. С целью диагностики выполняли, в первую очередь, ревизию послеоперационной раны и области установки дренажей. У пациентов, оперированных на органах брюшной полости, основным методом инструментальной диагностики было УЗИ, которое позволяло исключить проявления послеоперационного холецистита (рис. 19), наличие значимых скоплений жидкости, что могло быть признаком несостоятельности анастомозов (рис. 20 А), панкреатита и другой патологии, послужившей причиной нарастания интоксикации. В случае низкой информативности УЗИ, а также у пациентов, оперированных на органах грудной клетки, с целью исключения инфекционных осложнений приоритетным методом диагностики была КТ, при необходимости с внутривенным контрастным усилением (рис. 20 Б, В).



Рис. 19. УЗИ – деструкция стенки желчного пузыря (указана стрелкой) на фоне послеоперационного острого гангренозного бескаменного холецистита.

Прим. Больная Р., 52 лет, диагноз: новообразование головки поджелудочной железы. Механическая желтуха. Состояние после эндоскопического стентирования общего желчного протока.



Рис. 20. Перфорация культи 12-перстной кишки: А – УЗИ: абсцесс брюшной полости под передней брюшной стенкой; Б – КТ с внутривенным контрастным усилением: абсцесс брюшной полости и соустье между 12-перстной кишкой и полостью абсцесса;

В – 3D-реконструкция при КТ: абсцесс брюшной полости (фиолетовым), культя 12-перстной кишки (зеленым), холангиостома (указана стрелкой).

Прим. Больная Р., 64 лет, диагноз: рак головки поджелудочной железы T₃N₁M₀. Состояние после панкреатодуоденальной резекции. Рецидив опухоли. Осложнение: перфорация культи 12-перстной кишки.

2. Нозокомиальная послеоперационная, в т.ч. вентилятор-ассоциированная, пневмония (НПП, ВАП) – была одним из ведущих осложнений в структуре хирургической инфекции. Ее диагностика представляла определенные трудности у хирургических больных в отделении реанимации, особенно если им проводилась ИВЛ. С учетом того, что определяющим звеном в установке диагноза НПП и ВАП являлись данные рентгенологического исследования (наличие инфильтративных изменений в легких), а рентгенография грудной клетки, выполненная в палате ОАРИТ портативным аппаратом, обладала низкой чувствительностью, был разработан алгоритм диагностики пневмонии (рис. 21) в отделениях реанимации.

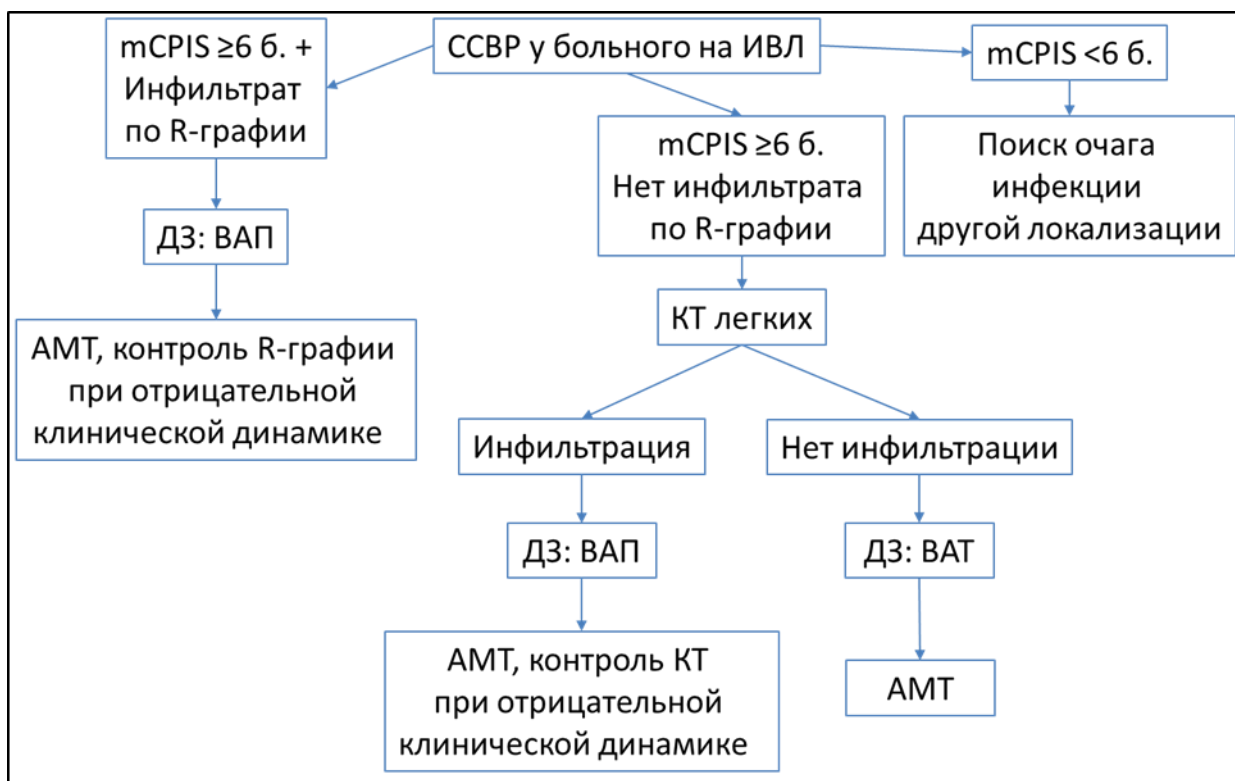


Рис. 21. Алгоритм диагностики пневмонии у хирургического больного при проведении ИВЛ.

Прим. ССВР – синдром системной воспалительной реакции, mCPIS - modified Clinical Pulmonary Infection Score (модифицированная клиническая шкала оценки легочной

инфекции), ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония, ВАТ – вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, КТ – компьютерная томография, АМТ – антимикробная терапия.

При появлении признаков ССВР у хирургического больного на ИВЛ анестезиолог-реаниматолог выполнял оценку по модифицированной шкале CPIS (табл. 10).

Таблица 10
Модифицированная клиническая шкала легочной инфекции (mCPIS)

Параметры	Баллы*		
	0	1	2
Мокрота	Нет или почти нет	Обильная, слизистая	Обильная, гнойная
Рентген грудной клетки	Прозрачность легочных полей сохранена	Диффузное затемнение	Очаговое затемнение
Температура тела	36,0-38,4°C	38,5-38,9°C	< 36°C или > 39°C
Число лейкоцитов в крови (x 10 ⁹ /л)	4-11	< 4 или > 11	< 4 или > 11 + ≥50% молодых форм лейкоцитов
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 240 или ОРДС	-	< 240 при отсутствии ОРДС
Микробиология секрета трахеобронхиального дерева	Отрицательная	Положительная	Положительная + аналогичная микрофлора при окраске по Граму

* - диагностически значимый порог – 6 баллов.

Шкала позволяла количественно оценить вероятность наличия ВАП в послеоперационном периоде и обладала высокой чувствительностью и специфичностью. Если оценка по mCPIS составляла 6 и более баллов и при рентгенологическом исследовании легких имели место признаки инфильтрации, устанавливали диагноз пневмонии. В случае, если балл mCPIS был ≥ 6, но при рентгенографии грудной клетки признаки пневмонии отсутствовали, больному выполняли КТ легких. Когда по данным КТ подтверждали наличие инфильтрации легочной паренхимы, также устанавливали диагноз ВАП, при отсутствии характерных изменений в легких диагностировали вентилятор-ассоциированный трахеобронхит. Если оценка по шкале была менее 6 баллов, диагноз легочной инфекции отвергали и проводили поиск очага инфекции другой локализации. За многие годы

использования в Пироговском Центре, данный алгоритм показал свою высокую эффективность и позволил найти рациональный подход к применению инструментальных методов диагностики НПП и ВАП (рис. 22).

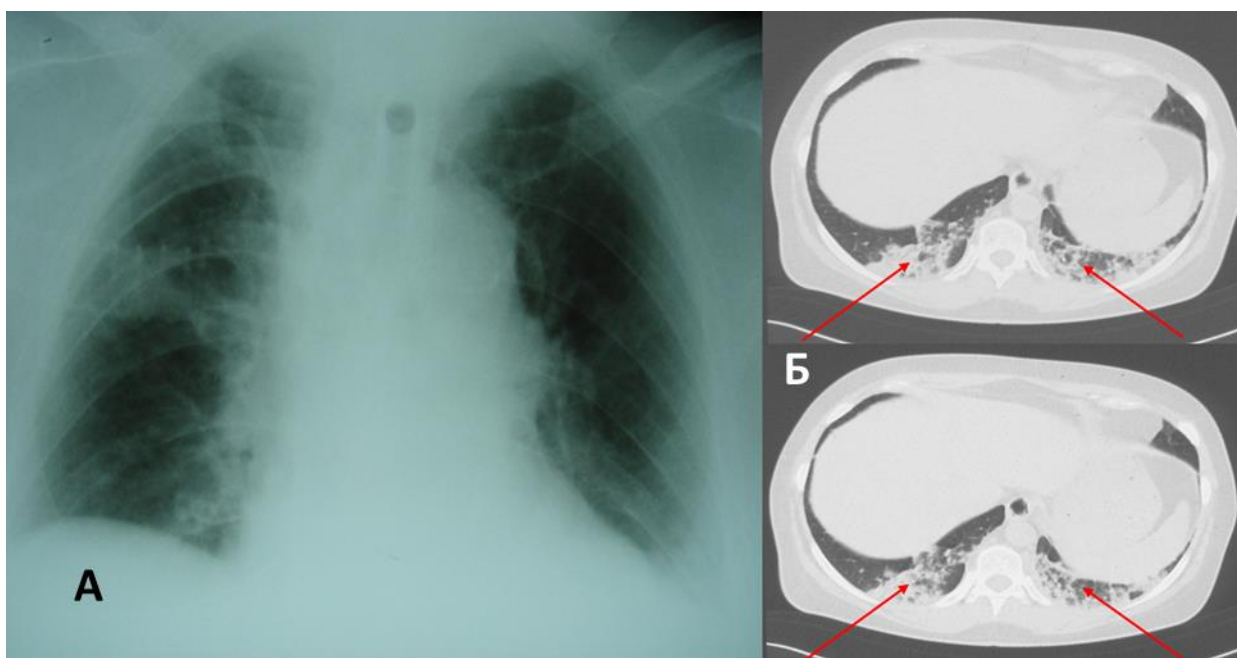


Рис. 22. Рентгенологические данные: отсутствие инфильтративных изменений на фронтальной рентгенограмме (А) – снимок выполнен портативным рентгеновским аппаратом в ОАРИТ; инфильтративные изменения в нижних долях обоих легких при КТ (Б).

Прим. Больной П., 79 лет, диагноз: рак нисходящей ободочной кишки T₃N₁M₀. 9-е сутки после левосторонней гемиколэктомии. Осложнение: несостоятельность трансверзоректоанастомоза. Вентилятор-ассоциированная пневмония. Сепсис.

3. ИМВП – была менее частым осложнением у больных хирургического профиля в ОАРИТ. В большинстве случаев имела место послеоперационная катетер-ассоциированная мочевиная инфекция в виде цистита и/или уретрита. Для диагностики данных осложнений наиболее важными признаками, помимо ССВР, были лейкоцитурия и бактериурия в общем анализе мочи, а также выделение патогенных возбудителей ИМВП в высоком титре при бактериологическом исследовании мочи. Реже ИМВП протекала с развитием острого гнойного, в том числе деструктивного, пиелонефрита. В качестве дополнительных методов исследования в этом случае обязательными

были УЗИ и КТ почек с внутривенным контрастным усилением (рис. 23).

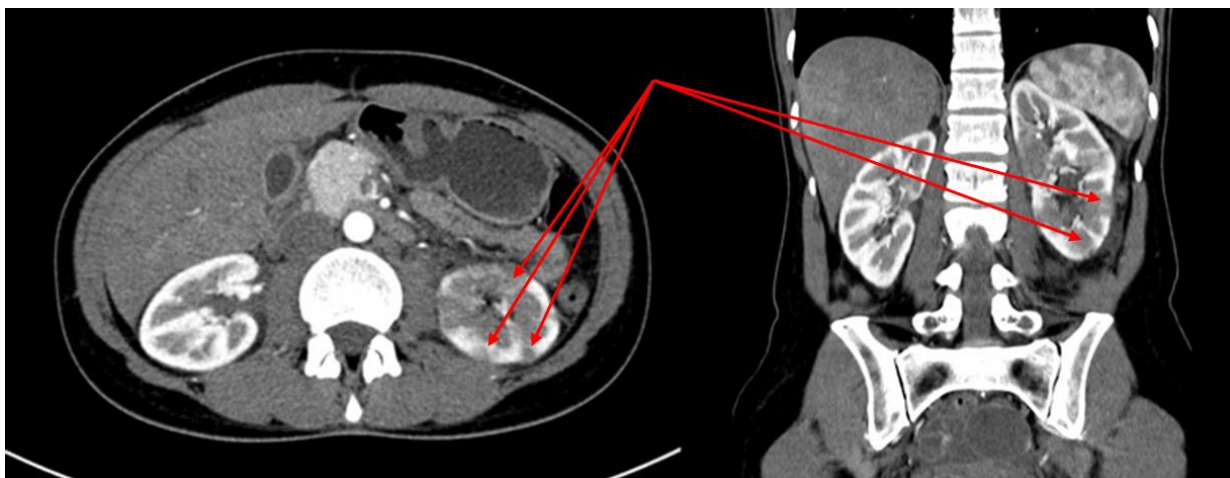


Рис. 23. Данные КТ с внутривенным контрастным усилением: очаги деструкции в левой почке (указаны стрелками) со сниженным накоплением контрастного препарата.

Прим. Больная Х., 65 лет, диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца. Комбинированный порок митрального клапана с преобладанием недостаточности (регургитация III ст.). 12 сутки после операции протезирования митрального клапана полнопроточным механическим протезом Мединж СТ-25, перевязки ушка левого предсердия в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии кустодиолом. Осложнение: острый деструктивный пиелонефрит слева.

4. КАИК – нечастое, но грозное осложнение, которое было связано с применением и интенсивным использованием внутрисосудистых катетеров у больных хирургического профиля в ОАРИТ. Имели место случаи развития КАИК, связанной как с периферическим венозным катетером, так и с ЦВК, реже – с артериальными катетерами.

Критериями диагностики КАИК служили: наличие у больного внутрисосудистого катетера любой локализации

и

по крайней мере 1 из следующих признаков или симптомов: лихорадка ($> 37,5^{\circ}\text{C}$), озноб, гипотензия

и

хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

- обнаружение условно-патогенного микроорганизма из числа обычно наблюдаемых на поверхности кожного покрова (дифтероиды,

Bacillus sp., *Propionibacterium sp.*, коагулазонегативные стафилококки или микрококки) в двух или более посевах крови, взятых в разные сроки;

- обнаружение микроорганизма из числа обычно наблюдаемых на поверхности кожного покрова хотя бы в одном посеве крови, взятой у пациента с внутривенным катетером, и назначение врачом по этому поводу АМТ;
- обнаружение в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма, не связанного с инфекцией иной локализации.

5. ИКМТ – для исключения данного вида инфекции больного, в первую очередь, детально осматривал врач-хирург на предмет пролежней, постинъекционных абсцессов и других вариантов ИМКТ, локализующихся в поверхностных структурах и не связанных с областью оперативного вмешательства. С целью выявления инфекции глубоко лежащих структур, например, псоас-абсцессов (рис. 24), обследование дополняли УЗИ, КТ либо МРТ.

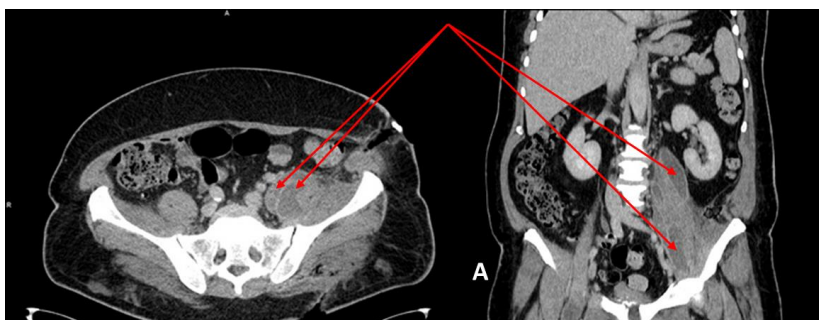


Рис. 24. А – множественные псоас-абсцессы в левой подвздошно-поясничной мышце (указаны стрелками). Б – открытое дренирование псоас-абсцессов с использованием системы вакуумной аспирации раневого содержимого.

6. Инфекционный эндокардит – достаточно редкое позднее осложнение у больных хирургического профиля, которым выполнены некардиохирургические оперативные вмешательства. В большей степени развитию этого осложнения были подвержены больные после протезирования клапанных структур сердца, установки

внутрисердечных электродов для электрокардиостимуляции и других кардиохирургических вмешательств. В случае осложненного течения послеоперационного периода, наличия стойких клинических проявлений инфекции, несмотря на проведение адекватной АМТ, всегда требовалось исключение этого грозного осложнения. Основным инструментальным методом диагностики инфекционного эндокардита была эхокардиография (ЭхоКГ) (рис. 25), которую выполняли в двух вариантах: трансторакальная ЭхоКГ или чреспищеводная ЭхоКГ. Последняя имела преимущества при плохой визуализации во время выполнения трансторакального исследования, в выявлении абсцессов сердца, при диагностике эндокардита правых отделов сердца. ЭхоКГ является одним из двух больших диагностических критериев инфекционного эндокардита, на которых базируется диагностика заболевания. Ультразвуковое обследование пациентов проводили сразу после возникновения подозрения на развитие инфекционного эндокардита. Раннее проведение ЭхоКГ позволяло выявить данное осложнение в его начальной стадии развития, когда формирующиеся вегетации еще не достигли больших размеров и не представляли повышенной опасности развития тромбоэмболий, клапаны сердца не разрушены, а нарушения внутрисердечной гемодинамики не приобрели катастрофического характера.

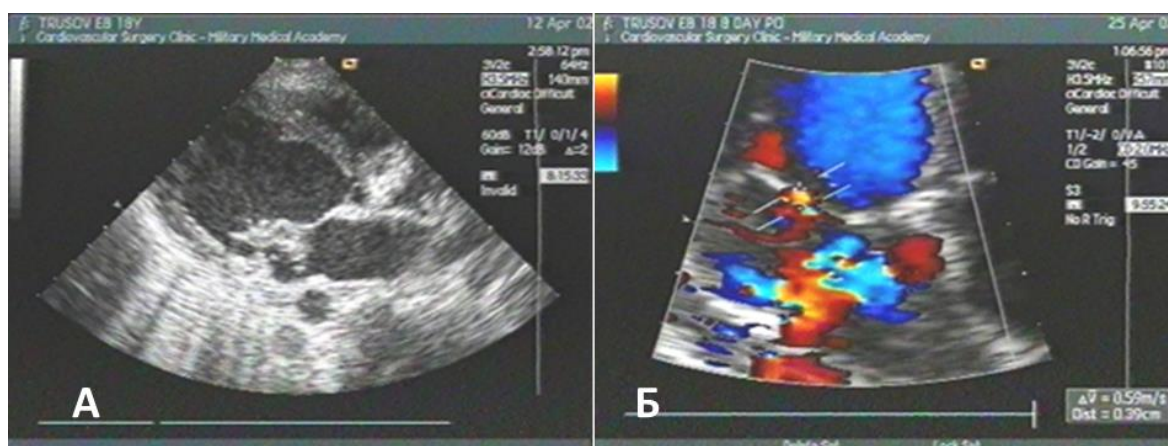


Рис. 25. ЭхоКГ больного инфекционным эндокардитом митрального клапана. А – вегетации в области передней створки МК; Б – доплерЭхоКГ – обратный ток через перфорацию в передней створке МК.

7. Инфекция придаточных пазух носа – осложнение, которое было характерно для больных при проведении продленной ИВЛ и длительном стоянии назогастрального зонда. Основным методом диагностики этого осложнения у больных хирургического профиля в ОАРИТ бала КТ придаточных пазух, в случае невозможности выполнения КТ по причине нестабильного состояния больного выполняли диагностическую пункцию верхнечелюстных и основной пазухи.
8. Нейроинфекция – крайне редкое осложнение у больных после нерохирургических оперативных вмешательств. С целью исключения инфекции ЦНС выполняли люмбальную пункцию с последующим общеклиническим, биохимическим и бактериологическим исследованием ликвора. В случае необходимости исключения эпидурита или эпидурального абсцесса исследование дополняли КТ или МРТ соответствующих областей.

Во всех случаях выполнения алгоритма диагностики хирургической инфекции определяющими были клинические проявления заболевания. Данный мультидисциплинарный подход с использованием всех современных клинических, лабораторных и инструментальных методик позволял 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 оказывалась эффективной, позволяла стабилизировать состояние пациента 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.

3.3. Оценка уровня антибиотикорезистентности в стационаре и его влияние на клинические исходы у хирургических пациентов с инфекцией

Основными предпосылками для формирования Стратегии в Пироговском Центре была растущая устойчивость нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам в стационаре. Начиная с 2011 года, имея в арсенале все технологии медицинской помощи в неограниченной доступности, врачи стали сталкиваться с тяжелой инфекцией у больных, вызванной, микроорганизмами, экстремально-устойчивыми практически ко всему спектру антибиотиков (табл. 11).

Таблица 11

Уровень антибиотикорезистентности важнейших нозокомиальных микроорганизмов в преинтервенционном периоде

Микроорганизм	Доля резистентных штаммов, %		ИЛУ	
	2011	2012	2011	2012
<i>K. pneumoniae</i>			0,745	0,728
- ЦС III-IV поколения	80,0	80,0		
- карбапенемы 1 группы	9,0	26,0		
- карбапенемы 2 группы	6,0	19,0		
<i>P. aeruginosa</i>			0,805	0,721
- ЦС III-IV поколения	99,0	97,0		
- карбапенемы 2 группы	58,0	61,0		
- амикацин	48,0	51,0		
<i>A. baumannii/haemolyticus</i>			0,96	0,96
- ЦС III-IV поколения	99,0	99,0		
- карбапенемы 2 группы	96,0	98,0		
- амикацин	89,0	99,0		

Таблица 11 (продолжение)

Микроорганизм	Доля резистентных штаммов, %		ИЛУ	
	2011	2012	2011	2012
<i>E. faecium</i> - ванкомицин	23,0	8,0	-	-
<i>S. aureus</i> - оксациллин	24,0	16,0	-	-

Так, уровень резистентности важнейших возбудителей хирургических инфекций, таких как *K. pneumoniae*, достигал 80% к ЦС III-IV поколения, в 2012 году 26% штаммов были устойчивы к карбапенемам 1 группы и 19% к карбапенемам 2 группы, устойчивость *P. aeruginosa* и *A. baumannii/haemolyticus* приблизилась к 80-100% ко всем антибиотикам, наиболее эффективным в отношении данных возбудителей. 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, то среди штаммов золотистого стафилококка доля MRSA составляла 16,0-24,0%, а почти четверть штаммов *E. faecium* была устойчива к ванкомицину.

В результате летальность среди хирургических больных с инфекцией в преинтервенционном периоде была равной 15,4%. Еще более удручающая статистика касалась инфекций, осложненных бактериемией у хирургических больных. В преинтервенционном периоде частота бактериемий, вызванных патогенами группы «ESKAPE», у таких пациентов составила 58,5%, а летальность в этой группе больных оказалась равной 36,8%.

Во многих случаях пациенты погибали от инфекции, несмотря на применение самых современных методов хирургического лечения и периоперационной интенсивной терапии, а неблагоприятный исход наступал

в результате неэффективности антибиотикотерапии или развития осложнений, связанных с массивным применением антибиотиков. Негативные результаты лечения хирургических больных, связанные с развитием инфекции, вызванной нозокомиальными ESKAPE-патогенами, ярко демонстрируют два клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка Д., 53 лет, поступила в Пироговский Центр 02.09.2012 г. в 21.15 по экстренным показаниям через 8 часов от начала заболевания. Доставлена специализированной реанимационной бригадой скорой медицинской помощи из районной больницы Московской области.

Диагноз клинический: разрыв мешотчатой аневризмы левой передней мозговой артерии от 02.09.12. Спонтанное субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние с прорывом крови в желудочковую систему мозга. Hunt-Hess IV степень.

Значимой сопутствующей патологии со слов родственников не выявлено.

Особенности анамнеза заболевания: от момента нарушения сознания до выполнения интубации трахеи прошло 5 часов, что не позволяло полностью исключить развитие аспирации желудочным содержимым на предыдущем этапе.

Факторов риска колонизации антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов не выявлено.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание угнетено на фоне проводившейся во время транспортировки седатации до уровня кома I (8 баллов по шкале ком Глазго). Нормотермия, температура тела 36,4°C. Респираторная поддержка через оротрахеальную трубку. Аускультативно дыхание жесткое, определяется над всеми отделами легких, хрипов не выявлено. Гемодинамические показатели стабильны: АД 125 и 70 мм рт. ст., пульс 72/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот обычной формы, на

пальпацию не реагирует. Мочевой пузырь катетеризирован, в мочеприемнике прозрачная моча желтого цвета.

Оценка по шкалам тяжести при поступлении: APACHE II – 11 баллов (прогнозируемая вероятность летального исхода 12,9%), SOFA 1 балл, SAPS II – 32 балла (прогнозируемая вероятность летального исхода 13%).

Диагноз подтвержден данными КТ и церебральной ангиографии.

02.09.12 в 22.50 пациентке выполнена экстренная операция: эндоваскулярная эмболизация мешотчатой аневризмы левой передней мозговой артерии отделяемыми спиралями. Трефинация в точке Кохера слева. Закрытое наружное дренирование левого бокового желудочка с имплантацией паренхиматозного датчика внутричерепного давления.

В послеоперационном периоде в условиях ОАРИТ больной проводилась комплексная интенсивная терапия, включающая ИВЛ, медикаментозную седатацию, ЗН-терапию, инфузию блокаторов кальциевых каналов, искусственную гипотермию, симптоматическую терапию. С учетом высокого риска развития инфекции проводилась профилактика цефтриаксоном 2 гр. х 1 р/сут. в течение 5 дней.

В течение 5 суток состояние оставалось стабильным, наметилась положительная неврологическая симптоматика в виде открывания глаз в периоды прекращения седатации.

07.09.2012г. у пациентки отмечено нарастание симптомов эндогенной интоксикации: лихорадка до 39,2°C, лейкоцитоз до 20,0 х 10⁹/л, тромбоцитопения 57 х 10⁹/л, метаболический ацидоз – рН 7,187, прокальцитонин ≥ 10 нг/мл.

Проведен диагностический поиск, в результате которого выявлена полисегментарная двусторонняя пневмония (по данным КТ легких – инфильтрация S 6,9,10 слева и S10 справа) и гнойный венитрикулит (нейтрофильный цитоз в ликворе 6420/3).

В связи с тем, что на тот момент в Пироговском Центре не существовало сформированных протоколов АМТ пациентке назначена

эмпирическая АМТ с учетом локализации инфекции и неэффективной профилактики цефтриаксоном: меропенем 2 гр. х 3 р/сут. в виде 3-часовых инфузий + ванкомицин 1 гр. х 2 р/сут. Через 10 часов от момента появления признаков эндогенной интоксикации у пациентки развились явления септического шока, потребовалось проведение продленной вено-венозной гемодиализации. Несмотря на проведение интенсивной терапии в течение 3 суток явления эндотоксикоза нарастали, антибактериальная терапия оказалась неэффективной и 10.09.2012г. наступил летальный исход.

При бактериологическом исследовании крови, эндотрахеального аспирата и ликвора, которые были получены 10.09.2012г., выделена экстремально-резистентная *K. pneumoniae*, чувствительная только к тигециклину.

В данном клиническом случае ярко продемонстрирована абсолютная неэффективность эмпирической АМТ, связанная, в первую очередь, с антибиотикорезистентностью одного из микроорганизмов «ESKAPE» - карбапенемаз-продуцирующей *K. pneumoniae*, что привело к молниеносному течению сепсиса, бактериемии и неблагоприятному исходу. Развитие у пациентки аспирации на догоспитальном этапе привело к инфицированию нижних дыхательных путей *K. pneumoniae*. С учетом отсутствия у больной при поступлении факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов, можно предполагать, что штамм не имел детерминант устойчивости к антибиотикам, но необоснованно длительное применение цефтриаксона в послеоперационном периоде способствовало формированию устойчивости у микроорганизма, селекции и размножению данного штамма, и это в конечном итоге привело к развитию пневмонии, бактериемии, вторичному инфицированию ликвора, септическому шоку. Причиной летального исхода стала именно инфекция, вызванная экстремально-резистентным штаммом микроорганизма.

Клиническое наблюдение №2

Больной Ж., 71 года, поступил в Пироговский Центр 03.06.2012 года в плановом порядке.

Клинический диагноз:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения, ФК 3. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда – апрель 2012 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Фон: гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия II степени. Риск IV.

Осложнения: ХСН 2А, ФК 2 по NYHA.

Сопутствующие: субатрофический гастрит в стадии ремиссии. Папиломатоз мочевого пузыря.

04.06.2012 г. пациенту выполнена операция: аорто-коронарное аутовенозное шунтирование передней межжелудочковой артерии, ветви тупого края и правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения и фармакологической холодной кардиopleгии.

В течение 2 суток пациент находился на лечении в условиях кардиохирургического ОАРИТ, после чего переведен в профильное отделение. В послеоперационном периоде в течение 5 дней получал цефтриаксон 1 гр/сут. в целях профилактики инфекции.

07.06.2012г. на фоне проводимой антикоагулянтной терапии у больного возник эпизод макрогематурии с развитием рецидивирующей тампонады мочевого пузыря, что потребовало катетеризации последнего и планового регулярного промывания его полости.

10.06.2012г. у пациента появилась клиника ИМВП в виде восходящего пиелонефрита, была назначена эмпирическая АМТ левофлоксацином 750 мг х 1 р/сут. внутривенно.

Оценка по шкалам тяжести на момент развития инфекции: APACHE II – 12 баллов (прогнозируемая вероятность летального исхода 14,6%), SOFA 1 балл.

На фоне эмпирической АМТ в течение 4 суток сохранялись явления эндогенной интоксикации. При бактериологическом исследовании мочи от 10.06.2012г. выделены 2 нозокомиальных микроорганизма группы ESKAPE: *K. pneumoniae*, продуцирующая БЛРС, устойчивая к левофлоксацину, и мультирезистентная *P. aeruginosa*, чувствительная к левофлоксацину. Выполнена смена антибиотикотерапии, левофлоксацин отменен, назначен имипенем/циластатин 1 гр. х 4 р/сут.

15.06.2012г. у пациента отмечено нарастание пареза кишечника, диарея до 1500 мл/сут. с кратностью стула до 10 раз в сутки, токсин *Cl. difficile* положительный, прогрессировали явления эндотоксикоза и полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, энтеральной), потребовавшие перевод в ОАРИТ. После консультации гастроэнтерологом установлен диагноз антибиотикассоциированного клостридиального колита тяжелой степени. Оценка по шкалам тяжести на момент развития осложнения АМТ: АРАСНЕ II – 19 баллов (прогнозируемая вероятность летального исхода 32,2%), SOFA 4 балла. На фоне продолжающейся системной АМТ мочевой инфекции назначена пероральная терапия: метронидазол 250 мг х 4 р/сут. + ванкомицин 0,5 г х 4 р/сут. В ОАРИТ больному проводилась комплексная интенсивная терапия, включающая экстракорпоральные методы детоксикации.

Течение антибиотик-ассоциированного колита приобрело тяжелое рецидивирующее течение, сопровождавшееся бактериемией на фоне транслокации кишечной микробиоты. Отмечено неоднократное выделение из крови *A. baumannii/haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, обладающих экстремальной устойчивостью к антибиотикам. Аналогичный спектр микроорганизмов выделен из кала. Итогом рецидивирующих бактериемий стало развитие остеомиелита грудины и гнойного медиастинита, которые диагностированы 03.08.2012г. и потребовали проведения санирующей операции – рестернотомии, санации переднего средостения, установки дренажно-промывной системы. 15.08.2012г. отмечено прогрессирование

динамической кишечной непроходимости с развитием синдрома Огилви (рис. 26), нарастание абдоминального компартмент-синдрома (внутрибрюшное давление 29 см вод. ст.), как результат течения антибиотико-ассоциированного колита, потребовалось выполнение диагностической лапароскопии, лапаротомии, комбинированной интубации тонкой и толстой кишки, санации и дренирования брюшной полости. После выполнения хирургического вмешательства у пациента развился рефрактерный септический шок, который привел к летальному исходу 16.08.2012г.



Рис. 26. Синдром Огилви на фоне тяжелого антибиотик-ассоциированного колита.

В данном клиническом случае продемонстрировано развитие фатального осложнения АМТ – антибиотик-ассоциированного клостридиального колита, ставшего на первом этапе результатом необоснованно длительного периоперационного применения антибиотиков, которые в свою очередь привели к селекции микроорганизмов, обладающих экстремальной резистентностью и в итоге к генерализации инфекции, вызванной данными микроорганизмами, из просвета толстой кишки. Подводя итог по представленному клиническому наблюдению следует указать, что длительность госпитализации составила 73 дня, из которых 63

дня пациент провел в ОАРИТ и несмотря на самые современные методы интенсивной терапии развился летальный исход.

В следующем клиническом наблюдении продемонстрировано специфическое инфекционное осложнение, связанное с формированием микробных биопленок в легких из колоний полирезистентной *P. aeruginosa*.

Клиническое наблюдение №3

Пациент 56 лет, с марта 2014 года по апрель 2015 года проходил лечение в клиниках г. Москвы по поводу целого ряда критических состояний. С марта по май 2014 года лечение в связи с двусторонней пневмонией на фоне сахарного диабета, осложнившейся флегмоной мягких тканей крестцовой области и септическим шоком. Проводилась интенсивная терапия в условиях реанимационного отделения, ИВЛ, трахеостомия, достигнут положительный эффект от проводимого лечения. В дальнейшем с мая по сентябрь 2014 года в отделении гнойной хирургии проводилось лечение глубокого пролежня крестца, однако состояние осложнилось нарастанием острой дыхательной недостаточности (ОДН), что потребовало перевода в ОРИТ и вновь проведения ИВЛ. После стабилизации состояния пациент с сентября по октябрь 2014 года проходил дальнейшее лечение в отделении раневой инфекции по поводу пролежня крестцовой области, и снова состояние пациента осложнилось развитием септического шока, потребовавшего проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Далее пациент был переведен в кардиореанимацию, где с октября по ноябрь 2014 года проводилась терапия инфекционного эндокардита аортального клапана. Течение заболевания осложнилось кардиогенным шоком, проводилась антибактериальная терапия даптомицином с положительным эффектом, состояние стабилизировалось и с ноября 2014 по апрель 2015 года было продолжено лечение пролежня крестца в условиях отделения гнойной хирургии. Таким образом в течение одного года непрерывной госпитализации больной перенес 4 критических

состояния, сопровождавшихся шоком и потребовавших длительного лечения в ОРИТ.

В апреле 2015 года больной был переведен в Пироговский Центр с целью выполнения пластики пролежня крестца.

На момент поступления имел место глубокий, обширный вялогранулирующий пролежень крестца 4 стадии размерами 11 x 6,5 см. Обращал на себя внимание тяжелый преморбидный фон: сахарный диабет 2 типа, тяжелого течения; хроническая дыхательная недостаточность 3 степени на фоне хронической обструктивной болезни легких, перенесенной резекции нижних долей обоих легких по поводу эхинококкоза, перенесенной двусторонней пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых; ХСН; диабетическая нефропатия с исходом в хроническую болезнь почек 3 стадии; ожирение 3 степени. В течение 1,5 месяцев в Пироговском Центре пациенту проводилось лечение глубокого пролежня крестца, которое включало в себя этапные хирургические обработки, остеонекрэктомии копчиковых и крестцовых позвонков, сеансы плазматерапии – внутритканевое перифокальное введение аутоплазмы и аппликация на ткани в дне пролежня тромбоцитарной пленки для стимуляции репаративных процессов. Результатом проводимого лечения явилось закрытие пролежня области крестца тканевым лоскутом с правой ягодицы на питающих сосудистых ножках. Лоскут зажил первичным натяжением (рис. 27) и в июне 2015 года пациент был переведен в профильное отделение для проведения медицинской реабилитации.



Рис. 27. Результаты хирургического лечения пролежня

В августе 2015 у пациента отмечено нарастание дыхательной недостаточности. По данным КТ органов грудной клетки отмечалось снижение прозрачности легочной паренхимы (рис. 28), при этом признаки системного воспаления отсутствовали: нормотермия, лейкоциты крови $9,12 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин (ПКТ) $0,478 \text{ нг/мл}$. По данным микробиологического исследования бронхо-альвеолярной лаважной жидкости отмечался рост *P. aeruginosa* в диагностически значимом титре, однако учитывая рост вышеуказанного микроорганизма из других локусов и отсутствие клинико-лабораторной картины инфекции, ситуация расценена как множественная колонизация в результате длительной госпитализации.

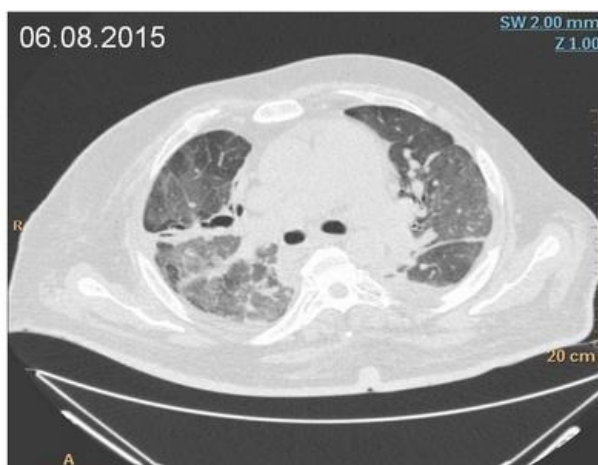


Рис. 28. Компьютерная томография легких при первых признаках ОДН

Проводилась дифференциальная диагностика между фиброзирующим альвеолитом на фоне массивной лекарственной терапии и отеком легких на фоне декомпенсации ХСН. Посиндромная терапия не дала ожидаемого клинического и рентгенологического эффекта. Через месяц отмечено ухудшение КТ картины в легких (рис. 29) и вновь полное отсутствие признаков системного воспаления: нормотермия, лейкоциты крови $7,87 \times 10^9/\text{л}$, ПКТ $0,487 \text{ нг/мл}$.

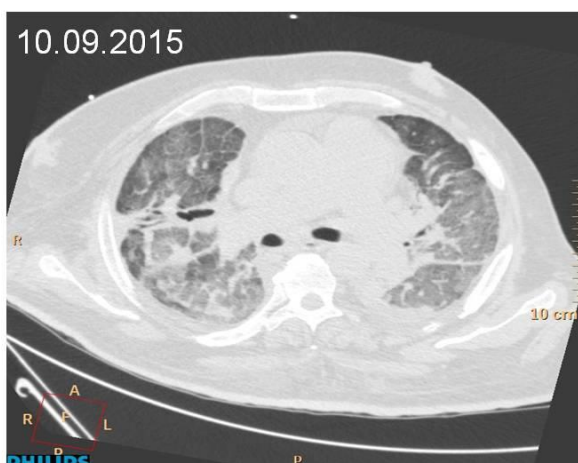


Рис. 29. Отрицательная динамика изменений в легких при КТ после месяца консервативной терапии ОДН

В дальнейшем больной многократно обсужден в рамках консилиумов, был консультирован ведущими специалистами Центра и других лечебных учреждений, занимающихся легочной патологией. За последующие две недели пациент получал терапию *ex juvantibus* атипичной (пневмоцистной?) пневмонии (бисептол 1820 мг x 2 p/сутки), бактериальной нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa* (меропенем 2 г x 3 p/сутки внутривенно в виде продленных инфузий, колистин 6000000 ME x 2 p/сутки), фиброзирующего альвеолита (пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг x 1 p/сут. внутривенно №3, далее 24 мг/сут. per os). Однако, несмотря на лечение состояние пациента продолжало прогрессивно ухудшаться, снижение воздушности легочной ткани по данным КТ приобрело угрожающий характер (рис. 30), параллельно нарастали явления ОДН, что вновь потребовало перевода в ОРИТ, ретрахеостомии и проведения ИВЛ.



**Рис. 30. Дальнейшее прогрессирование изменений –
тотальное поражение легких при КТ**

Признаки системного воспаления по-прежнему отсутствовали: нормотермия, лейкоциты крови $8,13 \times 10^9/\text{л}$, ПКТ 0,252 нг/мл. Отсутствие воспалительной реакции при наличие тяжелой паренхиматозной ОДН, картина КТ в легких, а также отсутствие эффекта от этиотропной антибиотикотерапии все больше склоняли к мысли о фиброзирующем альвеолите, встал вопрос о возможной трансплантации легких.

Приблизиться к установке правильного диагноза и изменить терапевтический подход помогло переосмысление этой нестандартной клинической ситуации. С учетом анамнеза пациента, клинической картины, данных КТ, неэффективности традиционной терапии, было высказано мнение, что у пациента ни что иное, как инфекция легких под биопленкой, ассоциированная с *P. aeruginosa*. Было предложено вести этого больного как пациента с муковисцидозом. Главными компонентами лечения инфекции легких под биопленкой были сеансы интрапульмональной пневмоперкуссии, ингаляции дорназы альфа – генно-инженерного варианта природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК, системная и ингаляционная антибиотикотерапия – меропенем 2 г x 3 р/сут. внутривенно в виде продленных инфузий, колистин 2000000 МЕ x 2 р/сут. в течение 3 недель, внутривенное введение иммуноглобулинов в дозе 0,3 г/кг.

В результате многокомпонентной интенсивной терапии в течение 20 суток удалось достичь полного регресса изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки (рис. 31), компенсации ОДН, что позволило перевести пациента на самостоятельное дыхание, стабилизировать состояние и продолжить медицинскую реабилитацию в условиях профильного отделения. Таким образом, суммарная длительность лечения пациента в условиях ОРИТ Центра составила 166 суток, длительность ИВЛ 21 сутки.

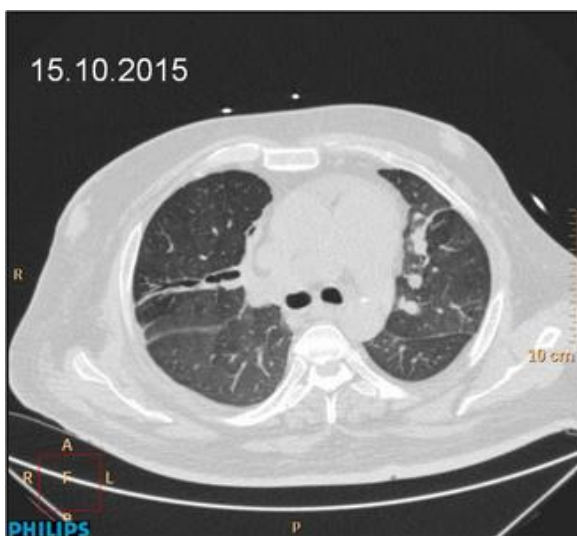


Рис. 31. Полный регресс изменений в легких после курса комплексной терапии

Представленный клинический случай является яркой демонстрацией новых особенностей течения патологии критических состояний, связанных с современными достижениями хирургии и реаниматологии. Высокотравматичные хирургические вмешательства, агрессивные методы интенсивной терапии тяжелых инфекций могут закономерно индуцировать проявление природных свойств микроорганизмов защищаться от неблагоприятных условий внешней среды, что в свою очередь меняет клиническую картину инфекционного процесса и требует применения новых терапевтических подходов, основанных на понимании патогенеза этих изменений. Достичь успеха в лечении такой патологии помогло, в первую очередь, мультидисциплинарное взаимодействие врачей разных специальностей, а также специфические лечебные опции, направленные на преодоление антибиотикорезистентности.

Рост антибиотикорезистентности в стационаре значительно отразился на общем потреблении антибиотиков, так в 2011 году этот показатель составил 52,2 DDD/100 пациенто-дней и оставался на сравнимом уровне в 2012 году – 48,1 DDD/100 пациенто-дней. Это оказало влияние и на структуру финансовых затрат Пироговского Центра на лекарственные препараты. Расходы на приобретение антибиотиков, в том числе современных, в 2011 году составили 40,5 млн. рублей, а в 2012 году превысили 53 млн. рублей и составляли 14,6% и 16,4%, соответственно, от общих расходов Пироговского Центра на лекарственные препараты.

В результате стало очевидно, что вместо наращивания технологий "воздействия" необходимо применение методов контроля формирования и распространения антибиотикорезистентности, основной задачей которых будет являться не снижение частоты инфекционных осложнений в хирургическом стационаре в целом, а снижение частоты инфекции, вызванной проблемными резистентными возбудителями.

Глава IV. СТРАТЕГИЯ МОНИТОРИНГА И УПРАВЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТОСТЬЮ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

4.1. Основные элементы стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре

Комплекс мер, вошедших в Стратегию, формировался в зависимости от предполагаемого влияния каждой ее составляющей на уровень антибиотикорезистентности в стационаре, потребление АМП и исходя из доступных ресурсов Пироговского Центра. Внедрение Стратегии проходило под эгидой повышения качества и безопасности оказания медицинской помощи больным. Основными компонентами Стратегии стали:

1. *Мультидисциплинарная группа специалистов*, которые имеют возможность влиять на принятие решений по вопросам использования АМП. Возглавил группу специалистов заместитель генерального директора Пироговского Центра по лечебной работе, обладающий реальными рычагами управления лечебным процессом и являющийся признанным авторитетом среди коллег. Ключевыми фигурами в команде стали клинический фармаколог, специалисты по нозокомиальной инфекции (заведующий и врачи специализированного ОАРИТ, которое занимается проведением интенсивной терапии пациентам с инфекцией), заведующие профильными, в том числе хирургическими, отделениями, врач-бактериолог, врач-госпитальный эпидемиолог. Данные специалисты были наделены реальными административными полномочиями в рамках организации процесса рационального использования АМП и ограничения распространения антибиотикорезистентных нозокомиальных возбудителей. Члены мультидисциплинарной группы при выполнении своих задач в стационаре осуществляли взаимодействие с врачами профильных отделений, группой инфекционного контроля, отделом обеспечения лекарственными средствами и расходным материалом, аптекой, отделом экспертизы качества оказания медицинской помощи.

2. Стратегия ограничения использования АМП.

Проведен анализ профессиональных ресурсов сотрудников Пироговского Центра, в результате которого сделаны выводы о невозможности реализации таких вариантов ограничения использования антибиотиков как преавторизация назначения АМП и проспективный аудит с обратной связью. Для эффективной реализации данных ограничительных стратегий было необходимо использовать ресурс нескольких специалистов по АМП в круглосуточном режиме из расчета 1 специалист 20 пациентов, одновременно получающих АМП, что было невыполнимо, а создание такой службы признано нецелесообразным. В результате в качестве стратегии ограничения применения АМП были избраны Протоколы.

Протокол периоперационной АБП содержал следующие положения:

- основные принципы проведения периоперационной АБП;
- классификация хирургических вмешательств в зависимости от риска раневых инфекционных осложнений (чистые, условно-чистые, контаминированные, инфицированные);
- индекс риска ИОХВ по NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance);
- дифференцированные схемы периоперационной АБП при различных вариантах хирургических вмешательств, актуальных в Пироговском Центре;
- длительность периоперационной АБП.

Основным элементом ограничительной стратегии стал Протокол эмпирической АМТ. Он включал в себя следующие разделы:

- цели и задачи;
- данные локального микробиологического мониторинга ЛПУ за анализируемый период;
- показания к АМТ согласно национальным и международным рекомендациям;
- действия врача перед назначением АМТ: стратификация риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза у пациента, взятие биоматериала для микробиологического исследования;
- дифференцированные схемы эмпирической АМТ с комментариями по режимам дозирования, кратности и пути введения препаратов;
- действия врача после получения результатов микробиологического исследования: деэскалация, эскалация, оптимизация АМТ и т.д.;
- ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении АМТ является обязательным: тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью и септический шок, неэффективность эмпирической АМТ, выделение полирезистентных возбудителей;

- критерии оценки и сроки эффективности антибиотикотерапии, лечебная тактика при отсутствии эффекта АМТ;
- рекомендуемая длительность АМТ, критерии отмены антибиотиков.

Протокол эмпирической АМТ помимо бумажного варианта был оформлен в виде наглядного пособия (постера), который был размещен в ординаторской каждого профильного подразделения, что значительно облегчило его практическое применение в отделениях стационара. Пример протокола АМТ ИАИ представлен в таблице 12.

Таблица 12

Пример протокола эмпирической АМТ ИАИ (вторая редакция: 2016 год)

Общая структура возбудителей ИАИ (n = 118)		
Наиболее распространенные возбудители	Частота, %	% штаммов, чувствительных к антибиотикам
<i>E. coli</i> (n = 29) БЛРС+ 38,5%	24,6	Эртапенем=Меропенем=Амикацин 100%; Имипенем/циластатин 96,6%; Тигециклин 92,8%; Цефоперазон/сульбактам 86,0% Тобрамицин 83,3%; Колистин 82,1%; Гентамицин 79,3%; Левифлоксацин 73,0%; Пиперациллин/тазобактам=Тикарциллин/клавуланат=Цефепим=Ампициллин/сульбактам 66,6%; Ципрофлоксацин 65,5%; ЦС III 61,5%; Цефазолин 50%; Амоксициллин/клавуланат 42,1%; Ампициллин 29,6%.
<i>P. aeruginosa</i> (n = 18)	15,3	Колистин 100%; Амикацин 83,3%; Ципрофлоксацин 77,7%; Тобрамицин 73,3%; Цефоперазон/сульбактам=Гентамицин 72,2%; Левифлоксацин 70,6%; Имипенем/циластатин=Меропенем 66,6%; Цефепим 61,1%; Пиперациллин/тазобактам 60%; Тикарциллин/клавуланат=ЦС III 44%.
<i>K. pneumoniae</i> (n = 17) БЛРС+ 46,7%	14,4	Колистин=Тигециклин 100%; Амикацин 89,2%; Имипенем/циластатин= Меропенем 96,4%; Эртапенем 80%; Цефоперазон/сульбактам 60%; Гентамицин 58,3%; Левифлоксацин= Ципрофлоксацин=ЦС III-IV 53,3%; Тобрамицин 50%; Амоксициллин/клавуланат 44,4%; Моксифлоксацин=Тикарциллин/клавуланат=42,8%; Пиперациллин/тазобактам=ЦС I-II 38,46%; Ампициллин/сульбактам 12,5%; Ампициллин 0%.
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 13)	11,0	Ампициллин=Амоксициллин/клавуланат=ЦС I-IV=Ванкомицин=Линезолид=Фторхинолоны (Ципро, Лево) 100%, Эритромицин 50%; Клиндамицин 83,3%.

Таблица 12 (продолжение)

<i>Наиболее распространенные возбудители</i>	<i>Частота, %</i>	<i>% штаммов, чувствительных к антибиотикам</i>
<i>E. faecalis</i> (n = 12)	10,2	Ампициллин=Ванкомицин=Линезолид=Амоксициллина/клавуланат=Имипенем/циластатин 100%, Левофлоксацин 58,3%, Ципрофлоксацин 54,5%, Эритромицин 0%.
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей		
<i>I тип</i>	<i>II тип</i>	<i>III тип</i>
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования		
III. Эмпирическая терапия		
<u>Выбор:</u> Ципрофлоксацин ¹ + метронидазол ¹	<u>Выбор:</u> Имипенем/циластатин	<u>Выбор:</u> Тигециклин ² + Амикацин ³
<u>Альтернативный:</u> Пиперациллин/тазобактам	<u>Альтернативный:</u> Тигециклин ²	<u>Альтернативный:</u> Дорипенем ⁴ + Ципрофлоксацин + Ванкомицин ⁵

1 – у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата.

2 – NB! Нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов.

3 – амикацин вводится 1 р/сут из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек).

4 – препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата вводится нагрузочная доза 1 гр. в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 гр. в течение 3-4 часов x 3 р/сут.

5 – при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на линезолид.

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.

3. *Корректировка больничного формуляра АМП.* В формуляр были включены все препараты для периоперационной АБП и эмпирической АМТ, что обеспечило эффективное применение Протоколов. Кроме того, из больничного формуляра были исключены АМП, обладающие низкой эффективностью согласно данным локального мониторинга антибиотикорезистентности в Пироговском Центре.

4. *Приказ о правилах назначения АМП в отделениях стационара.* 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.

5. *Программа инфекционного контроля.* В качестве наиболее эффективных мероприятий инфекционного контроля, направленных на ограничение распространения поли- и панрезистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов были избраны следующие наиболее эффективные меры:

- программа по повышению приверженности гигиене рук медперсонала, которая включала обеспечение отделений достаточным количеством спиртосодержащего антисептика с концентрацией не ниже 60%, расположение флаконов с антисептиком в наиболее удобных для использования медперсоналом местах (на входе в отделения реанимации, в процедурных, перевязочных, непосредственно у каждой кровати больного во всех ОАРИТ), систематические тренинги с медперсоналом;
- скрининг пациентов, поступающих в ОАРИТ стационара из других лечебных учреждений, на предмет колонизации антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. При поступлении такого пациента выполняли забор биоматериала для бактериологического исследования из разных локусов (дыхательные пути, мочевыводящие пути, область гастростомы и т.д) с целью выявления нозокомиальных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам; изоляция пациентов с инфекцией или колонизацией полирезистентными нозокомиальными возбудителями в ОАРИТ. В 2011 году в Пироговском Центре было создано специализированное

ОАРИТ для лечения осложненных больных, в том числе с инфекцией. В это ОАРИТ переводятся из других отделений реанимации все пациенты, у которых имеет место осложненное течение послеоперационного периода, что обеспечивает их изоляцию и уменьшает риск распространения инфекции в плановых послеоперационных ОАРИТ. В случае выявления больного с инфекцией или колонизацией антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов внутри специализированного ОАРИТ, с целью профилактики перекрестного инфицирования других больных, для такого пациента вводится ограничительный режим, когда каждая манипуляция с пациентом (осмотр, мероприятия ухода, санация трахеи и т.д.) выполняется только с использованием барьерных средств защиты персонала (одноразовый халат, маска, шапочка, перчатки). В случае невозможности изоляции такого пациента в отдельной палате ОАРИТ, режим организуется в общем реанимационном зале непосредственно у постели больного (рис. 32);

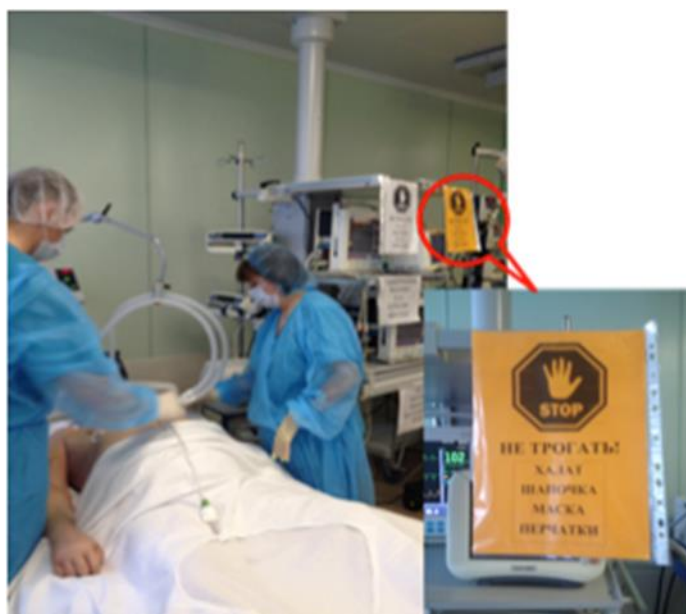


Рис. 32. Пример изоляции хирургического больного с инфекцией, вызванной полирезистентными микроорганизмами.

- эффективная дезинфекция поверхностей в ОАРИТ в режиме текущей (не менее 2 раз в сутки) и заключительной дезинфекции с применением

современных дезинфицирующих растворов необходимой концентрации.

6. *Образовательные программы.* Обязательным компонентом Стратегии стала организация образовательных семинаров для целевой аудитории, а также персональные консультации специалистов по вопросам рационального применения АМП и контроля распространения антибиотикорезистентности. Данный вид обучения позволил значительно повысить приверженность к выполнению ключевых принципов Стратегии.

7. *Поддержка и развитие микробиологической лаборатории.* Базовым принципом реализации Стратегии был регулярный анализ локальной антибиотикорезистентности в стационаре, поэтому одним из приоритетных направлений развития Пироговского Центра стало формирование и укрепление собственной современной службы бактериологии. Оценку рентабельности этой структуры проводили не изолированно (учитывая только затраты на расходный материал, амортизацию оборудования, заработную плату сотрудникам и доход от оказанных услуг), а в комплексе с учетом общей эффективности Стратегии в плане снижения экономических затрат на приобретение АМП и улучшения качества лечения больных инфекцией.

8. *Внутренний аудит.* Был организован обязательный текущий контроль исполнения приказа о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Такой контроль включал в себя анализ причин необоснованной выдачи антибиотиков широкого спектра из аптеки в отделения стационара (клинический фармаколог, заместитель главного врача по лечебной работе), наличие и информативность записей в медицинской документации, касающихся обоснования назначения, смены и отмены АМП (заведующий отделением, экспертный отдел). Проводился ретроспективный аудит правильности проведения АМТ у пациентов, получавших антибиотики. Инструментом для отбора медицинской документации таких пациентов клиническим фармакологом была информация в МИС о назначении

антибиотиков для АМТ в отделениях стационара. Внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями Протоколов, позволял выявить системные ошибки, устранение которых также вело к повышению эффективности Стратегии.

9. *Оценка эффективности Стратегии.* Проводился регулярный анализ критериев эффективности (см. главу «Материалы и методы»), который позволял определить насколько достигнута основная цель Стратегии – контроль антибиотикорезистентности, как изменилось потребление АМП и качество медицинской помощи хирургическим пациентам с инфекцией. Результаты анализа давали возможность своевременно вносить необходимые коррективы в объем и направленность отдельных компонентов Стратегии.

Главными элементами Стратегии в многопрофильном хирургическом стационаре стали Протоколы, которые включали наиболее эффективные АМП с учетом данных локальной антибиотикорезистентности, а также административная поддержка реализации данной программы. Сформированная Стратегия позволила эффективно повлиять на уровень антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов – возбудителей хирургических инфекций, снизить нерациональное потребление АМП и улучшить качество лечения хирургических больных с инфекцией. Указанные результаты будут представлены в следующих разделах данной главы.

4.2. Изменение распространенности проблемных нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью

При анализе данных об антибиотикорезистентности основное внимание было уделено микроорганизмам группы ESKAPE, их распространенности в стационаре и уровню устойчивости к АМП. В настоящее время в арсенале врача существует ряд эффективных антибиотиков в отношении проблемных Gr+ микроорганизмов (ванкомицин,

линезолид, даптомицин, тигециклин, цефтаролин и др.), при этом спектр антибиотиков, эффективно воздействующих на Гр- возбудителей ESKAPE, значительно ограничен. Именно поэтому при расчете показателей основное внимание было уделено оценке частоты выделения и антибиотикорезистентности Гр- бактерий из группы ESKAPE. Соотношение Гр+ и Гр- микроорганизмов в Пироговском Центре представлено на рис. 33.

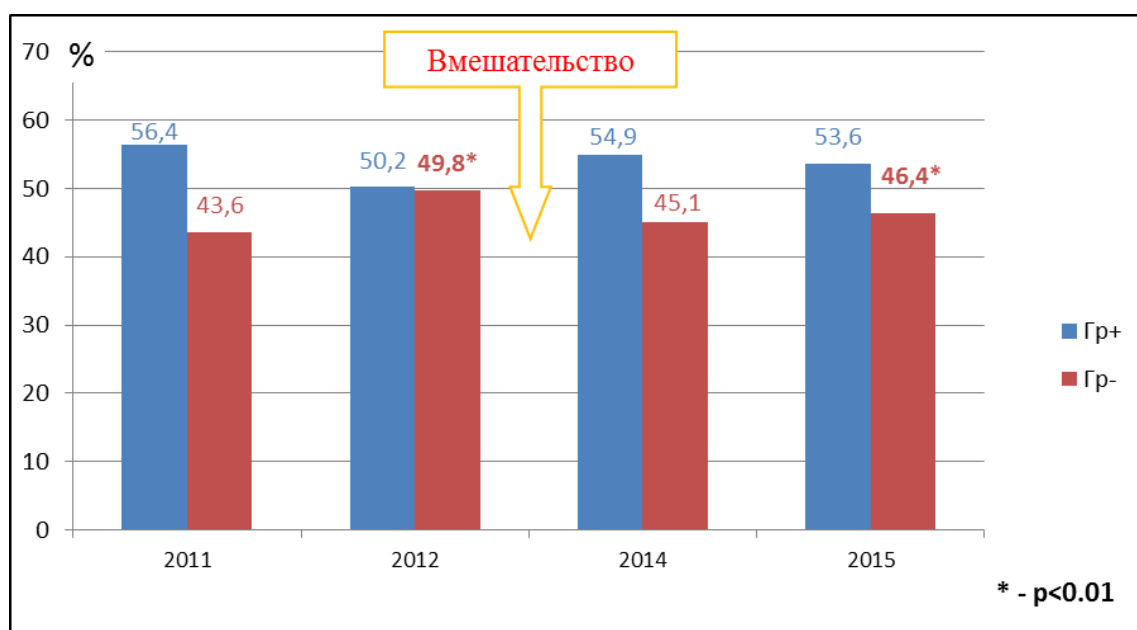


Рис. 33. Соотношение Гр+ и Гр- микроорганизмов в стационаре.

В 2012 году отмечена устойчивая тенденция к росту частоты выделения Гр- микроорганизмов. Как известно, именно полирезистентные представители Гр- бактерий вызывают наибольшие трудности в плане адекватного выбора стартовой АМТ, что может неблагоприятно сказываться на исходе лечения. В 2015 году, после внедрения Стратегии, отмечено достоверное снижение доли Гр- возбудителей с 49,8% до 46,4%, $p < 0,01$.

В общей структуре Гр- микроорганизмов ESKAPE (рис. 34) достигнуто достоверное сокращение доли *P. aeruginosa* (с 9,7% до 5,4%, $p < 0,01$), *A. baumannii/haemolyticus* (с 7% до 3,3%, $p < 0,01$) и *K. pneumoniae* (с 15,1% до 9,9%, $p < 0,01$), при этом отмечено увеличение доли *E. coli* (с 10,4% до 12,7%, $p < 0,01$). Такие сдвиги являются позитивными с точки зрения того, что нозокомиальные НФГОБ и *K. pneumoniae* обладают наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности к большинству АМП, включая

карбапенемы, и представляют серьезную проблему (особенно в ОАРИТ) в плане выбора эффективной стартовой и целенаправленной АМТ в большинстве стационаров по всему миру. *E. coli* является в этом плане менее агрессивным микроорганизмом, устойчивость которого к карбапенемам в настоящее время является редким явлением.

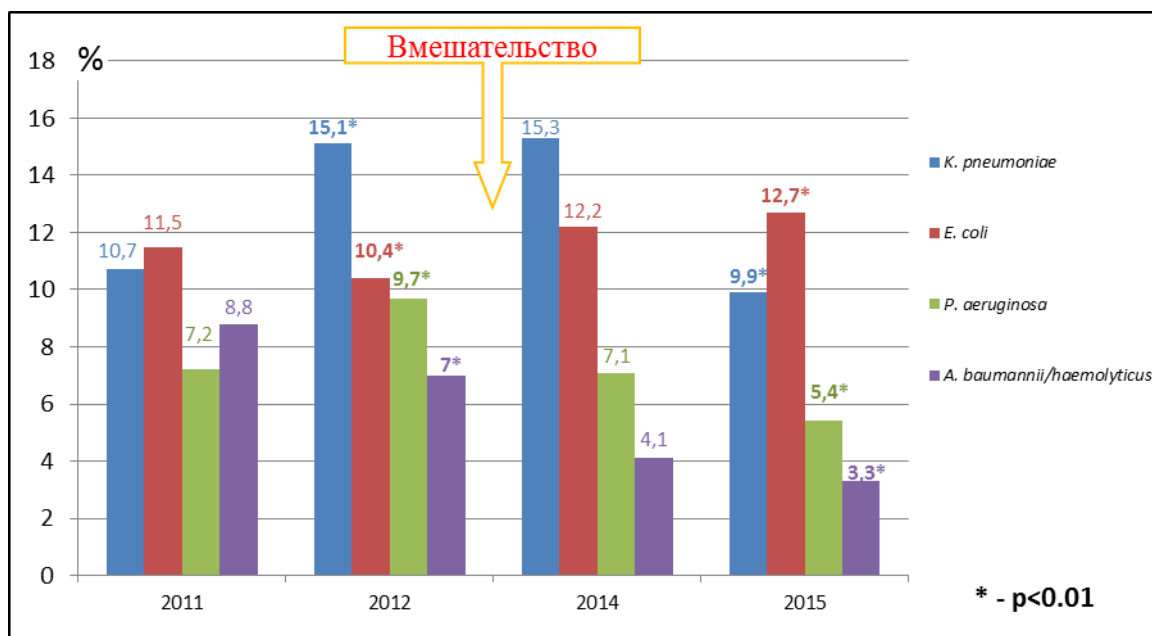


Рис. 34. Частота выделения основных Гр- возбудителей нозокомиальных инфекций.

Динамика изменений основных Гр+ возбудителей в общей микробиологической структуре стационара представлена на рисунке 35.

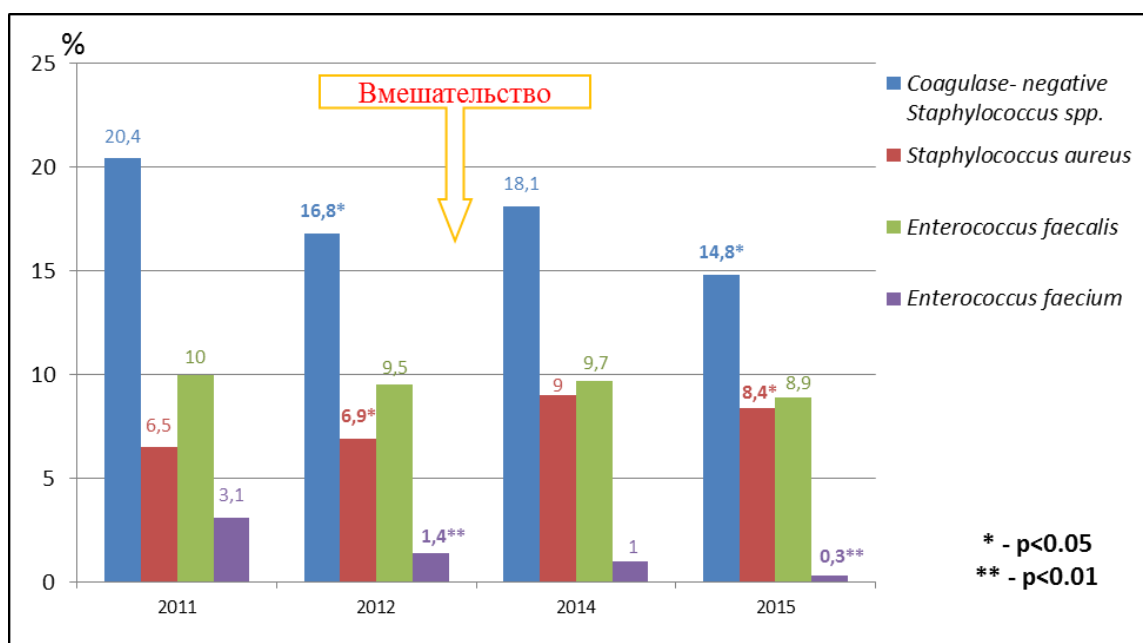


Рис. 35. Частота выделения основных Гр+ возбудителей нозокомиальных инфекций.

Среди Гр+ микроорганизмов после внедрения Стратегии отмечено достоверное снижение частоты выделения коагулазо-негативных стафилококков (с 16,8% до 14,8%, $p < 0,05$). Доля фекального энтерококка в общей структуре госпитальных микроорганизмов не претерпела значимых изменений. Динамика частоты выделения *E. faecium* имеет тенденцию к снижению в течение последних 3 лет. Представительство золотистого стафилококка, напротив, значимо расширилось, его доля выросла с 6,9% до 8,4%, $p < 0,05$.

4.3. Изменение уровня устойчивости нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам после внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью

Несмотря на увеличение частоты выделения *S. aureus* в интервенционном периоде доля штаммов MRSA в стационаре оставалась низкой и составила 10% в 2014 году и 12% в 2015 году (рис. 36).

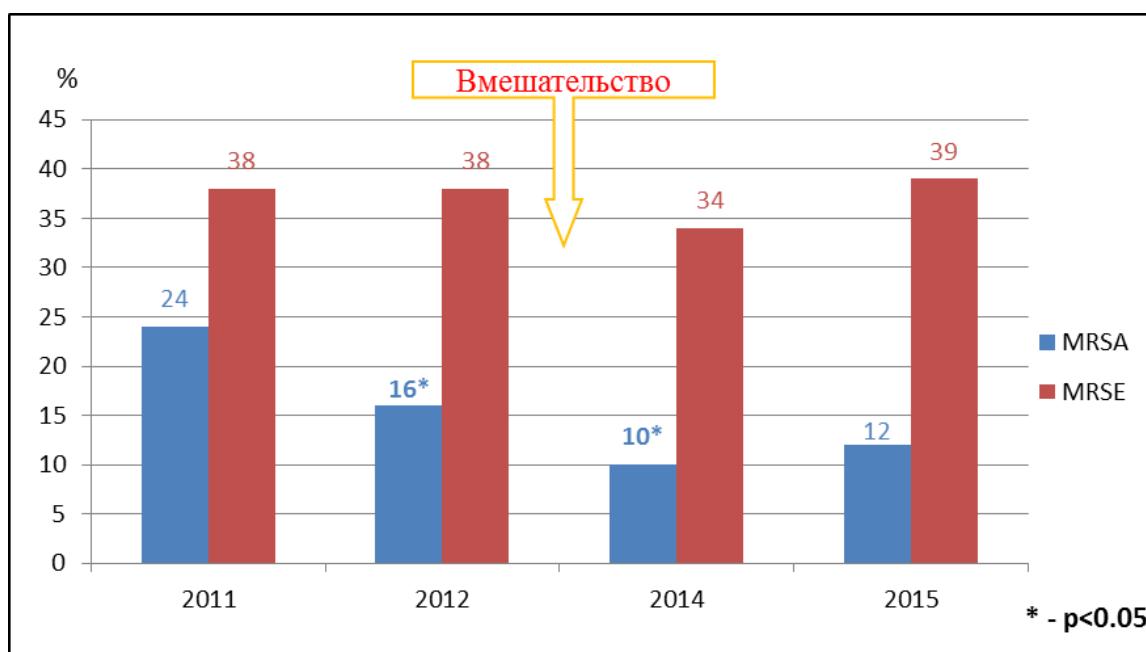


Рис. 36. Доля метициллин-резистентных (MR) штаммов стафилококка.

Прим. MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSE – Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*.

Доля метициллин-резистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков (MRSE) не претерпела значимых изменений (см. рис. 36).

После внедрения Стратегии в 2015 году не зарегистрировано штаммов *E. faecium*, устойчивых к ванкомицину (рис. 37).

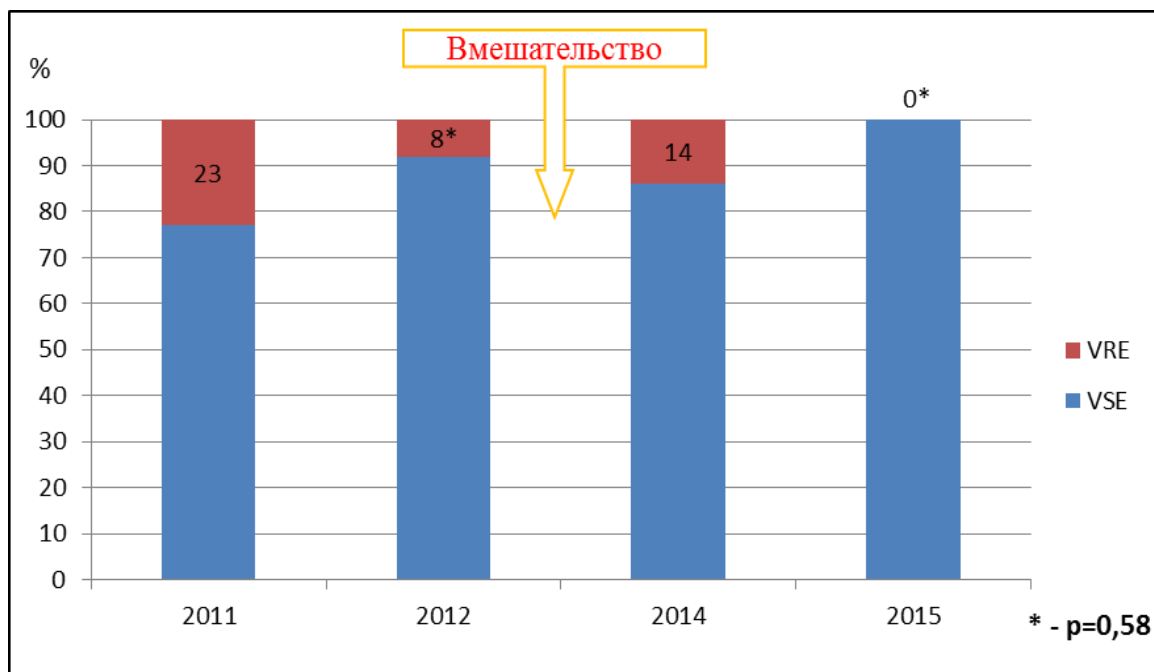


Рис. 37. Доля ванкомицин-резистентного *E. faecium*.

Прим. VRE – ванкомицин-резистентный *E. faecium*, VSE – ванкомицин-чувствительный *E. faecium*.

Изменение показателей, характеризующих устойчивость Гр-возбудителей ESKAPE к антибиотикам, представлено на рисунках 38-41. Частоту продукции БЛРС определяли среди штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*, т.к. именно эти бактерии являются типичными продуцентами БЛРС (рис. 38). Как видно из рисунка 38, внедрение Стратегии позволило достоверно снизить с 61,8% (95%ДИ 58,9-64,7) до 50,8% (95%ДИ 47,5-54,1), $p < 0,01$ распространенность БЛРС-продуцентов в стационаре.

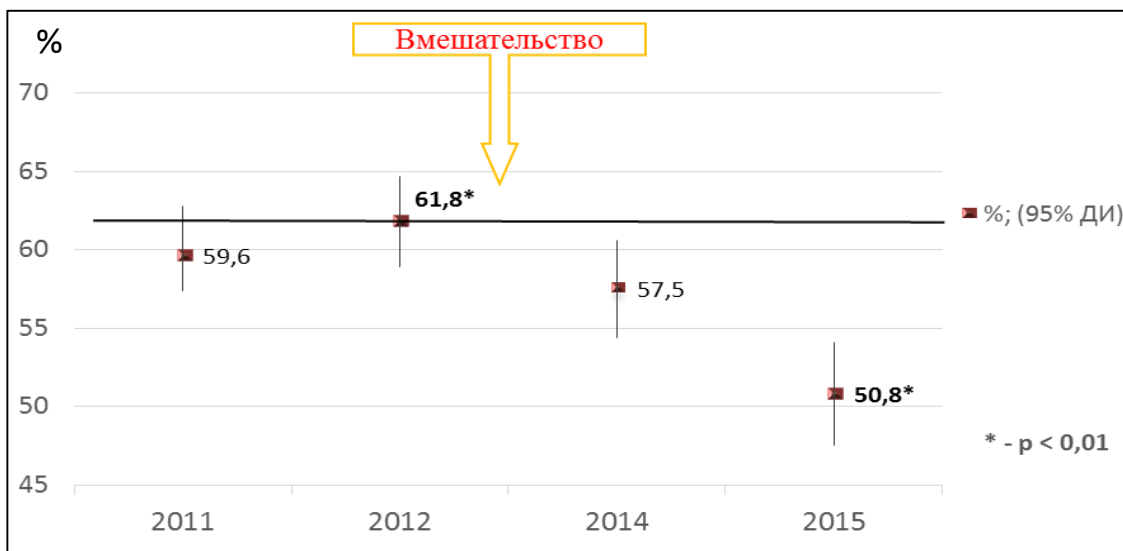


Рис. 38. Частота продукции БЛРС штаммами *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Что касается резистентности к карбапенемам, в исследовании была определена устойчивость Гр- бактерий хотя бы к одному из представителей этого класса антибиотиков (рис. 39), а также распространенность Гр-микробиоты, резистентной ко всем зарегистрированным в России карбапенемам (рис. 40).

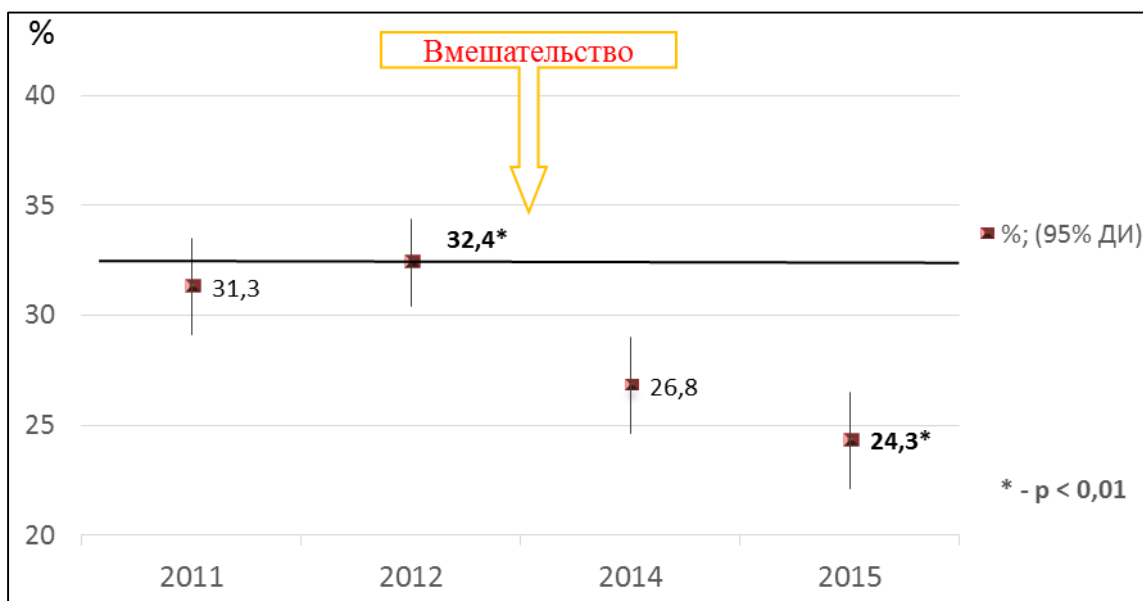


Рис. 39. Частота резистентности Гр- бактерий хотя бы к одному карбапенему.

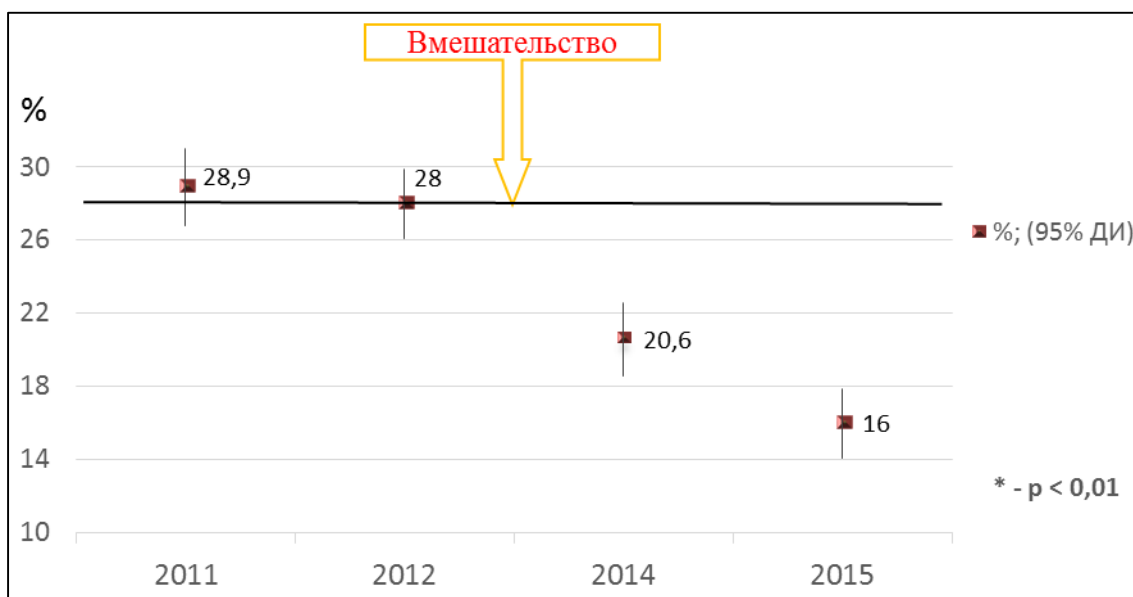


Рис. 40. Частота резистентности Гр- бактерий ко всем карбапенемам.

Оказалось, что в обоих случаях после внедрения Стратегии получено достоверное снижение показателя устойчивости к данной группе антибиотиков с 32,4% (95%ДИ 30,4-34,4) до 24,3% (95%ДИ 22,1-26,5), $p < 0,01$ и с 28% (95%ДИ 26,1-29,9) до 16,0% (95%ДИ 14,1-17,9), $p < 0,01$, соответственно. По уровню резистентности *Enterobacteriaceae* к конкретным карбапенемам в 2015 году их можно расположить следующим образом в порядке убывания: эртапенем (10,0%) > дорипенем (3,9%) > имипенем/циластатин (3,5%) > меропенем (3,0%). Среди НФГОБ (*P. aeruginosa* + *A. baumannii/haemolyticus*), частота резистентности к карбапенемам 2 группы практически одинакова для каждого препарата и составляет 69,1% для меропенема, 64,0% для дорипенема, 67,5% для имипенеме/циластатина.

В последние годы в стационарных ЛПУ по всему миру сформировалась опасная ситуация, касающаяся распространения нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, которые обеспечивают устойчивость ко всем известным карбапенемам. Данные штаммы *K. pneumoniae* впервые были выявлены в Пироговском Центре в 2010 году, однако в течение 4 лет частота выделения таких штаммов колебалась на уровне 3-5% (рис. 41).

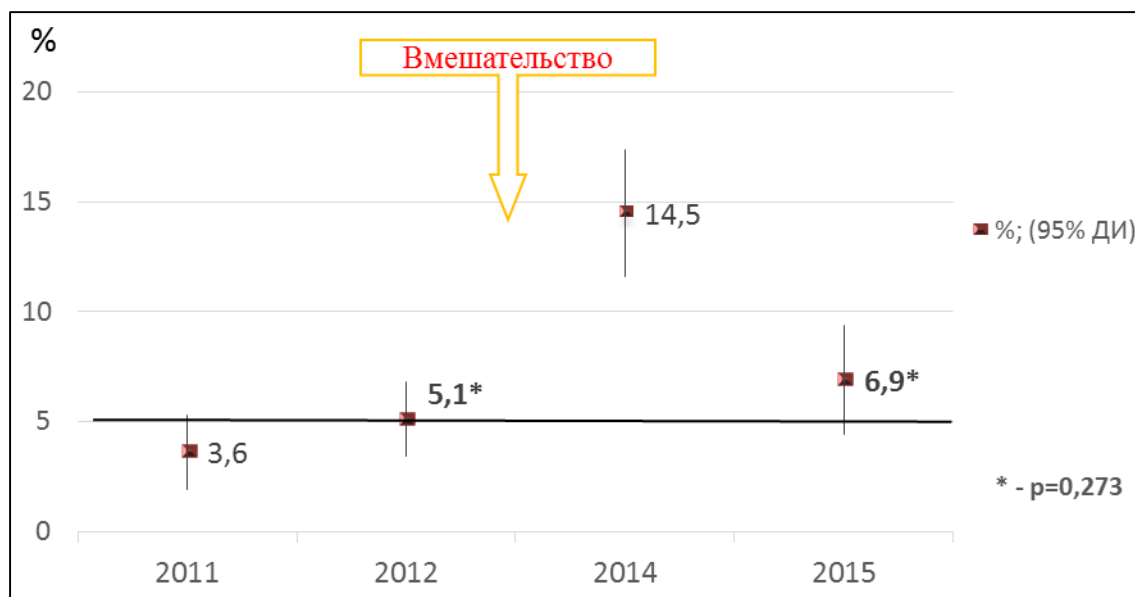


Рис. 41. Частота резистентности *K. pneumoniae* ко всем карбапенемам.

Как видно из рисунка 41, несмотря на общую тенденцию к снижению резистентности Гр- микробиоты к этой группе антибиотиков, в 2014 году зафиксирован почти трехкратный рост выделения *K. pneumoniae*, устойчивой ко всем карбапенемам с 5,1% (95%ДИ 3,4-6,8) до 14,5% (95%ДИ 11,6-17,4), $p < 0,001$. В первую очередь это было связано с двумя вспышками нозокомиальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, у больных в одном из отделений реанимации (март и октябрь 2014 года). Указанная негативная динамика потребовала срочной коррекции Протокола в конце 2014 года. Характер коррекции коснулся изменения схем эмпирической АМТ в этом ОАРИТ с учетом чувствительности возбудителя. В 2015 году после внесения данных изменений *K. pneumoniae* с таким уровнем резистентности к карбапенемам в этом ОАРИТ не зафиксирована, а общий уровень устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам вернулся к исходному (2015 год – 6,9%; 95% ДИ 4,4-9,4, в сравнении с 2012 годом $p=0,273$).

Индекс лекарственной устойчивости. Динамика изменений ИЛУ представлена на рисунках 42-45 и в таблицах 13-16.

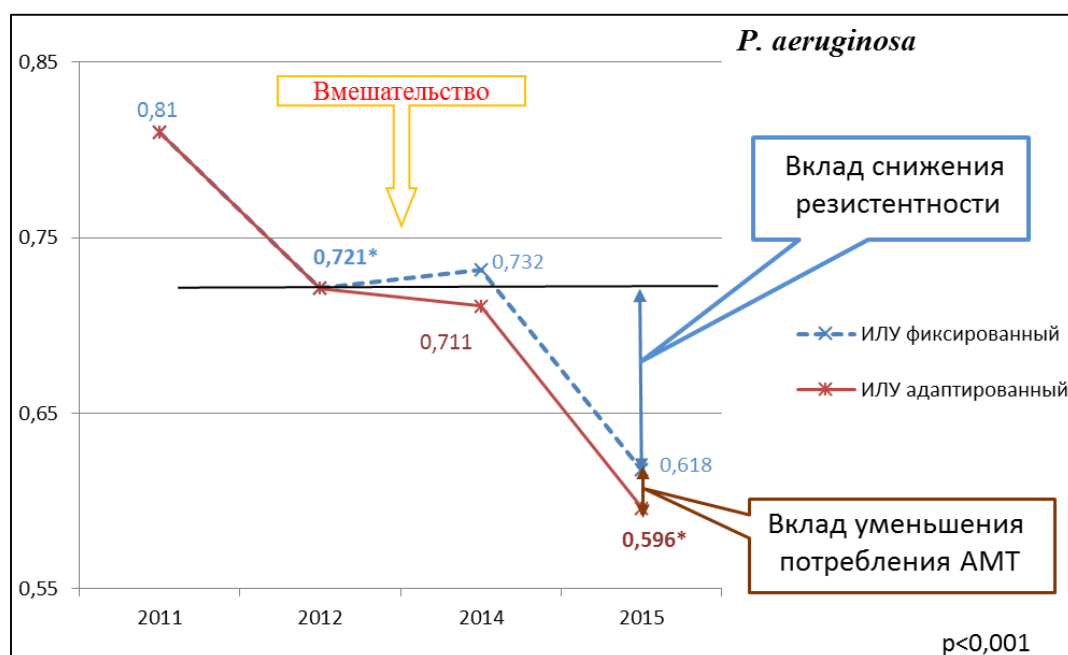


Рис. 42. Изменения ИЛУ для *P. aeruginosa*.

Из рисунка 42 видно, что ИЛУ *P. aeruginosa* снизился с 0,721 в 2012 году до 0,596 в 2015 году, $p < 0,001$. Основной вклад в уменьшение ИЛУ для *P. aeruginosa* внесло именно снижение антибиотикорезистентности и в незначительной степени сокращение потребления АМП. Данные изменения достигнуты благодаря уменьшению уровня резистентности ко всем группам АМП в 2015 году, а также за счет снижения потребления малоэффективных ЦС III-IV поколения, в том числе ингибитор-защищенных ЦС. В 2015 году произошел рост потребления фторхинолонов, защищенных пенициллинов с антисинегнойной активностью, «больших» карбапенемов и колистина, однако это не вызвало роста устойчивости *P. aeruginosa* к указанным группам препаратов (см. табл. 13).

Таблица 13

Расчет ИЛУ *P. aeruginosa*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
2012	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,55	0,05	0,026	0,721
		Фторхинолоны	0,61	0,42	0,256	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,97	0	0	
		ЦС III	0,97	0,31	0,304	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,58	0,07	0,041	
		ЦС IV	0,71	0,04	0,027	
		Карбапенемы 2 группы	0,61	0,11	0,067	
		Колистин	0,00	0,00	0,000	
2015	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,51↓	0,02	0,012	0,596
		Фторхинолоны	0,57↓	0,50↑	0,287	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,83↓	0,01↑	0,005	
		ЦС III	0,76↓	0,25↓	0,191	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,49↓	0,02↓	0,008	
		ЦС IV	0,60↓	0,00↓	0,002	
		Карбапенемы 2 группы	0,54↓	0,17↑	0,091	
		Колистин	0,00	0,03↑	0,000	

Похожие изменения ИЛУ получены для *A. baumannii/haemolyticus*. В результате внедрения Стратегии также достигнуто его снижение с 0,96 в 2012 году до 0,889 в 2015 году, $p < 0,001$ (см. рис. 43).

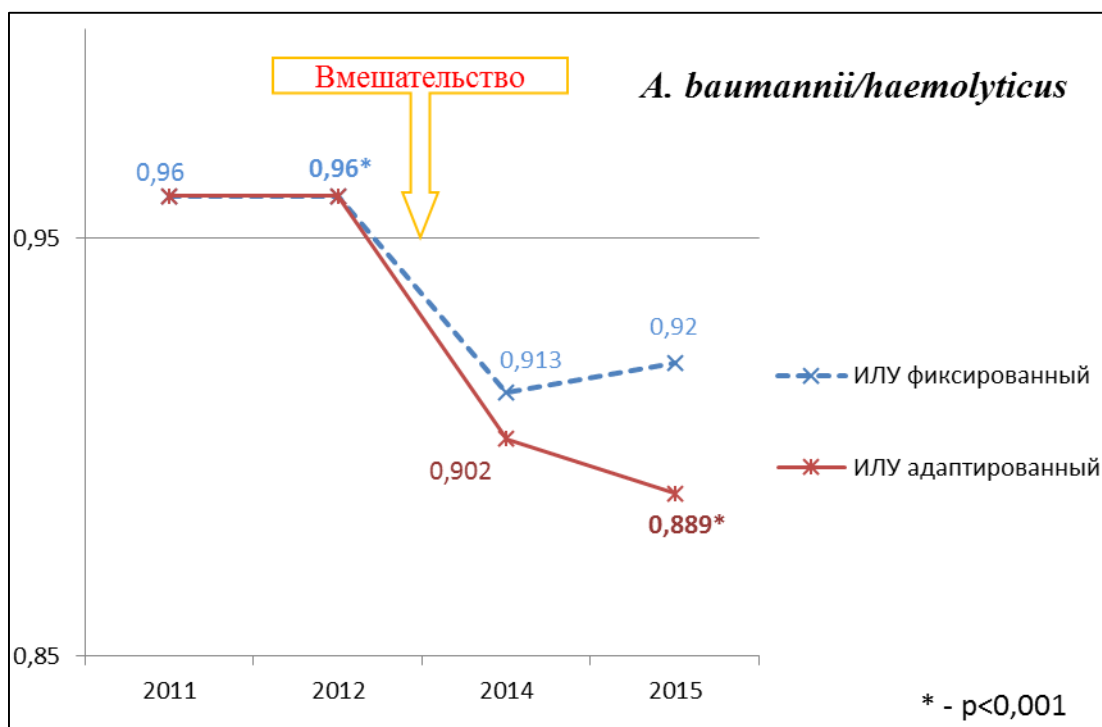


Рис. 43. Изменения ИЛУ для *A. baumannii/haemolyticus*.

При этом видно, что уменьшение индекса произошло в равной степени как за счет уменьшения антибиотикорезистентности *A. baumannii/haemolyticus*, так и сокращения использования малоэффективных антибиотиков. Анализируя структуру данных изменений (см. табл. 14), следует отметить, что снижение резистентности *A. baumannii/haemolyticus* коснулось всех групп АМП, за исключением аминогликозидов. Снижение потребления ЦС III-IV поколения и аминогликозидов внесло основной вклад в уменьшение ИЛУ в 2015 году. При этом повышение потребления тигециклина и колистина, антибиотиков, наиболее эффективных в отношении *A. baumannii/haemolyticus*, закономерно не привело к увеличению резистентности данного микроорганизма.

Расчет ИЛУ *A. baumannii/haemolyticus*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
2012	<i>A. baumannii/haemolyticus</i>	Аминогликозиды	0,87	0,05	0,040	0,96
		Фторхинолоны	0,99	0,41	0,411	
		Пиперациллин/тазобактам	1,0	0,0	0,0	
		ЦС III	0,99	0,31	0,307	
		Цефоперазон/сульбактам	0,77	0,07	0,054	
		ЦС IV	0,99	0,04	0,037	
		Карбапенемы 2 группы	0,97	0,108	0,105	
		Тигециклин	0,55	0,01	0,006	
		Колистин	0,00	0,00	0,000	
2015	<i>A. baumannii/haemolyticus</i>	Аминогликозиды	0,94	0,022 ↓	0,021	0,889
		Фторхинолоны	0,94 ↓	0,49 ↑	0,462	
		Пиперациллин/тазобактам	0,91 ↓	0,01	0,005	
		ЦС III	0,97 ↓	0,25 ↓	0,238	
		Цефоперазон/сульбактам	0,75 ↓	0,02 ↓	0,012	
		ЦС IV	0,95 ↓	0,00 ↓	0,003	
		Карбапенемы 2 группы	0,90 ↓	0,16 ↑	0,147	
		Тигециклин	0,02 ↓	0,025 ↑	0,001	
		Колистин	0,00	0,026 ↑	0,000	

Внедрение Стратегии наиболее эффективно отразилось на снижении ИЛУ *K. pneumoniae*, который уменьшился с 0,728 в 2012 году до 0,595 в 2015 году, $p < 0,001$ (см. рис. 44). Разница между фиксированным и адаптированным ИЛУ показывает, что основной вклад в достигнутые изменения внесло сокращение антибиотикорезистентности, нежели уменьшение потребления АМП, потенциально эффективных в отношении данной бактерии.

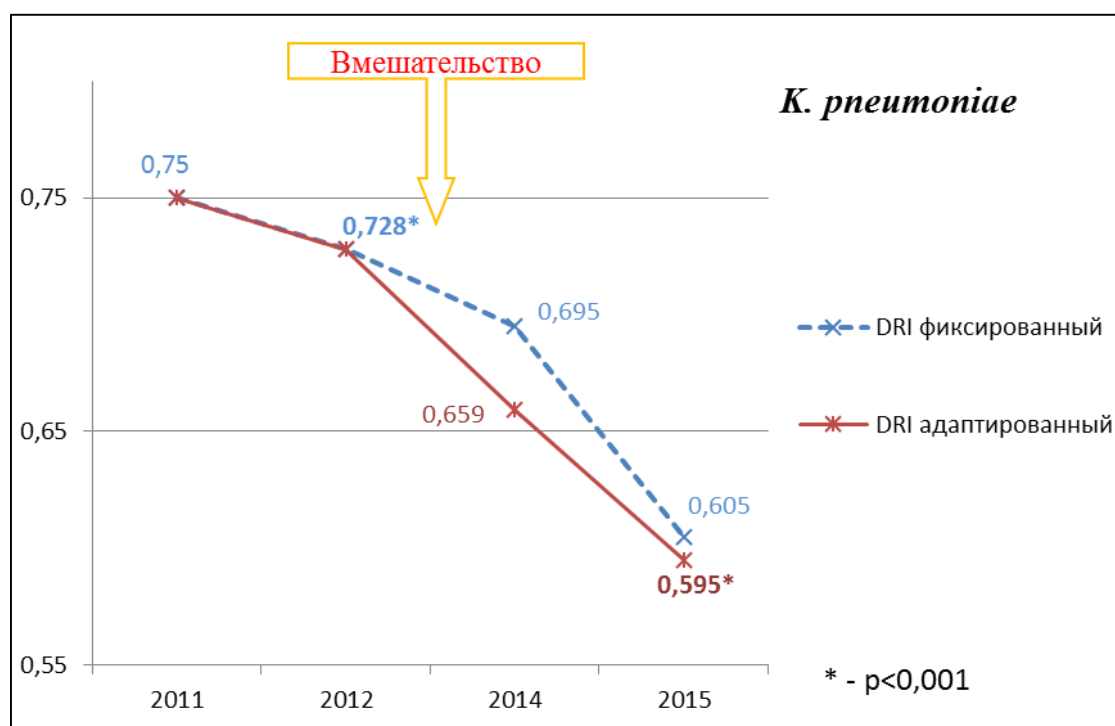


Рис. 44. Изменения ИЛУ для *K. pneumoniae*.

Из таблицы 15 видно, что в интервенционном периоде отмечено значительное снижение устойчивости *K. pneumoniae* ко всем группам АМП, за исключением аминопенициллинов, в структуре потребления АМП существенно сократилось использование ЦС III-IV генерации и карбапенемов 2 группы, потребление аминогликозидов, фторхинолонов и аминопенициллинов уменьшилось несущественно. Напротив, повысилась частота использования защищенных пенициллинов и ЦС I поколения (в основном за счет включения их во многие схемы периоперационной АБП), а также эртапенема, тигециклина и колистина – препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *K. pneumoniae* и имеющих низкий потенциал роста антибиотикорезистентности. Безусловно, сокращение потребления антисинегнойных карбапенемов для лечения инфекции, вызванной *Enterobacteriaceae*, и увеличение использования для этих целей эртапенема позитивно отразилось на снижении резистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий (см. рис. 42-43).

Таблица 15

Расчет ИЛУ *K. pneumoniae*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
2012	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,510	0,033	0,017	0,728
		Фторхинолоны	0,770	0,294	0,226	
		Аминопенициллины	0,980	0,034	0,034	
		Защищенные пенициллины	0,780	0,160	0,125	
		ЦС I	0,880	0,093	0,082	
		ЦС III	0,800	0,220	0,176	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,720	0,049	0,035	
		ЦС IV	0,800	0,027	0,021	
		Карбапенемы 1 группы	0,260	0,004	0,001	
		Карбапенемы 2 группы	0,120	0,076	0,009	
		Тигециклин	0,170	0,008	0,001	
		Колистин	0,000	0,001	0,000	
		2015	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,35↓	
Фторхинолоны	0,61↓			0,27↓	0,165	
Аминопенициллины	1,00			0,01↓	0,015	
Защищенные пенициллины	0,68↓			0,28↑	0,193	
ЦС I	0,79↓			0,14↑	0,108	
ЦС III	0,66↓			0,14↓	0,089	
Цефоперазон/ сульбактам	0,52↓			0,01↓	0,005	
ЦС IV	0,66↓			0,00↓	0,001	
Карбапенемы 1 группы	0,24↓			0,007↑	0,002	
Карбапенемы 2 группы	0,09↓			0,017↓	0,004	
Тигециклин	0,13↓			0,09↑	0,008	
Колистин	0,01			0,014↑	0,002	

Единственным микроорганизмом, для которого было отмечено повышение ИЛУ, как фиксированного, так и адаптированного, оказалась *E. coli* (рис. 45). Адаптированный ИЛУ возрос с 0,325 в 2012 году до 0,382 в 2015 году, $p < 0,05$, фиксированный индекс оказался несколько ниже адаптированного и составил 0,372.

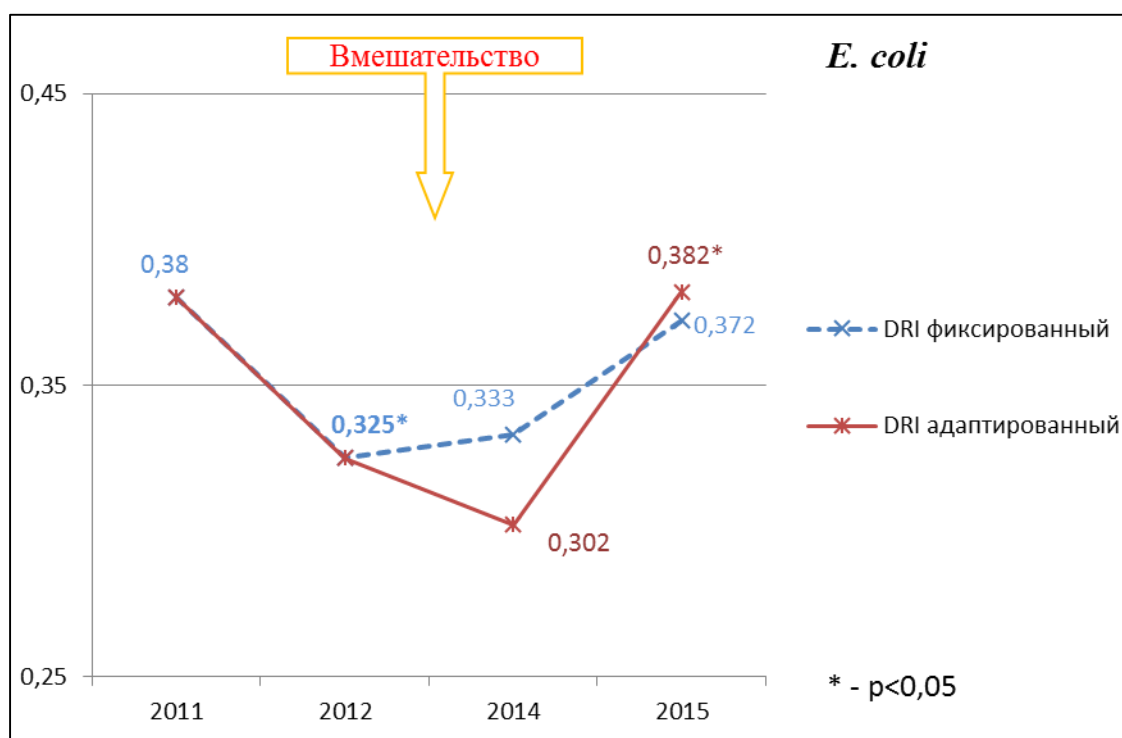


Рис. 45. Изменения ИЛУ для *E. coli*.

Рост лекарственной устойчивости *E. coli* связан, в первую очередь, с ростом резистентности к защищенным пенициллинам и ЦС I поколения, а также с увеличением потребления указанных групп АМП (см. табл. 16), которые применялись в основном для периоперационной АБП при абдоминальных вмешательствах в общей хирургии, гинекологии и при операциях на мочевыводящих путях. При анализе реестра микроорганизмов Пироговского Центра выявлено, что около 50% штаммов *E. coli* были выделены у пациентов отделений общей хирургии и урологии. Таким образом, одним из путей сдерживания роста антибиотикорезистентности *E. coli* может быть пересмотр схем периоперационной АБП в указанных отделениях с заменой защищенных пенициллинов и цефазолина на антибиотики, обладающие меньшим влиянием на устойчивость *E. coli*, возможно, это могут быть аминогликозиды, фторхинолоны и ЦС II поколения.

Расчет ИЛУ *E. coli*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
2012	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,180	0,033	0,006	0,325
		Фторхинолоны	0,350	0,294	0,103	
		Аминопенициллины	0,700	0,034	0,024	
		Защищенные пенициллины	0,330	0,160	0,053	
		ЦС I	0,490	0,093	0,046	
		ЦС III	0,350	0,220	0,077	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,120	0,049	0,006	
		ЦС IV	0,350	0,027	0,009	
		Карбапенемы 1 гр	0,000	0,004	0,000	
		Карбапенемы 2 гр	0,000	0,076	0,000	
		Тигециклин	0,250	0,008	0,002	
		Колистин	0,000	0,001	0,000	
2015	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,2	0,01 ↓	0,0024	0,382
		Фторхинолоны	0,37 ↑	0,27 ↓	0,1002	
		Аминопенициллины	0,67	0,01	0,0098	
		Защищенные пенициллины	0,46 ↑	0,28 ↑	0,1305	
		ЦС I	0,61 ↑	0,14 ↑	0,0837	
		ЦС III	0,39 ↑	0,14 ↓	0,0527	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,14 ↑	0,01 ↓	0,0013	
		ЦС IV	0,39 ↑	0,00 ↓	0,0008	
		Карбапенемы 1 гр	0,01	0,017	0,0002	
		Карбапенемы 2 гр	0,00	0,09	0,0000	
		Тигециклин	0,01	0,014	0,0001	
		Колистин	0,01	0,015	0,0001	

Таким образом, формирование единого реестра микроорганизмов в Пироговском Центре, а также регулярная оценка уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей с использованием таких инструментов, как ИЛУ, позволила своевременно контролировать изменения устойчивости нозокомиальных микроорганизмов

к АМП в стационаре и на основании этих данных управлять процессом назначения антибиотиков.

Глава V. ВЛИЯНИЕ СТРАТЕГИИ МОНИТОРИНГА И УПРАВЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

5.1. Оценка качества антимикробной терапии и клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией

За весь период исследования проведен скрининг 3702 пациентов в специализированном ОАРИТ Пироговского Центра. В соответствии с критериями включения в когорту хирургических пациентов с инфекцией, находившихся на лечении в указанном отделении реанимации включены 996, из них 514 больных в преинтервенционном периоде и 482 больных в интервенционном периоде. Общая характеристика групп исследования представлена в таблице 17.

Таблица 17

Общая характеристика групп исследования

Характеристики групп исследования	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	P- значение
Мужской пол, n (%)	300 (58,4)	269 (55,8)	0,442
Возраст, M (Q1-Q3)	60 (48,75-70)	61 (49-68)	0,541
Оценка по шкалам тяжести			
<i>APACHE II, балл M (Q1-Q3)</i>	<i>12 (9-17)</i>	<i>12 (9-17)</i>	<i>0,264</i>
<i>SOFA, балл μ (σ)</i>	<i>3,6 (3,6)</i>	<i>3,2 (3,0)</i>	<i>0,061</i>
<i>SOFA 2 балла и более, n (%)</i>	<i>347 (67,5)</i>	<i>335 (69,5)</i>	<i>0,539</i>
<i>ИВЛ, n (%)</i>	<i>171 (33,3)</i>	<i>165 (34,2)</i>	<i>0,789</i>
<i>Длительность ИВЛ, дней M (Q1-Q3)</i>	<i>10 (2,5-17)</i>	<i>8 (3-16)</i>	<i>0,521</i>

Как видно из табл. 17 группы были хорошо сбалансированы по полу и возрасту пациентов. Оценка по шкале тяжести APACHE II не имела достоверных отличий в группах исследования, медиана оценки составила 12 (9-17) баллов в обеих группах. Исходя из оценки по шкале APACHE II основная масса больных имела выраженную органную дисфункцию и высокий риск развития угрожающих жизни осложнений, что обосновывало необходимость проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации. Прогнозируемая вероятность летального исхода для данной оценки составляла 14,6%. Оценка по шкале SOFA также была сравнима в группах исследования, среднее значение составило в контрольной группе 3,6 (3,6) балла и в основной группе – 3,2 (3,0) балла, $p=0,061$. У 347 больных в контрольной группе и 335 больных в основной группе балл по шкале SOFA составил 2 и более, что в сочетании с наличием документированного очага инфекции соответствовало современным критериям диагностики сепсиса [207]. Достоверных различий по данному критерию в группах исследования не получено, $p=0,539$. Группы исследования были сравнимы по частоте и длительности проведения инвазивной респираторной поддержки, в контрольной группе в ней нуждался 171 пациент (33,3%), медиана длительности составила 10 (2,5-17) суток, в основной группе 165 пациентов (34,2%), медиана длительности 8 (3-16) суток, $p=0,789$ и 0,521 соответственно.

Распределение пациентов по характеру основной хирургической патологии представлено в таблице 18.

Таблица 18

Характеристика хирургической патологии в группах исследования

Характер хирургической патологии	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	P-значение
Хирургическая инфекция мягких тканей, костей и суставов, n (%)	121 (23,5)	123 (25,5)	0,507

Таблица 18 (продолжение)

Характер хирургической патологии	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	Р-значение
Хирургические заболевания брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза неонкологической природы, n (%)	118 (23,0)	109 (22,6)	0,94
Новообразования, n (%), в т.ч. злокачественные новообразования органов брюшной полости, n (% от всех новообразований)	105 (20,4) 75 (71,4)	79 (16,4) 54 (68,3)	0,103 0,745
Сердечно-сосудистые заболевания	80 (15,6)	97 (20,2)	0,068
<i>ИБС, n (%)</i>	<i>23 (4,5)</i>	<i>35 (7,3)</i>	<i>0,078</i>
<i>Стенозирующий атеросклероз аорты и ее ветвей, n (%)</i>	<i>20 (3,9)</i>	<i>18 (3,8)</i>	<i>0,997</i>
<i>Поражения клапанного аппарата сердца, n (%)</i>	<i>19 (3,7)</i>	<i>17 (3,5)</i>	<i>0,996</i>
<i>Цереброваскулярные заболевания, n (%)</i>	<i>14 (2,7)</i>	<i>21 (4,4)</i>	<i>0,172</i>
<i>Венозные тромбозы</i>	<i>4 (0,8)</i>	<i>6 (1,2)</i>	<i>0,536</i>
Хирургические заболевания легких и дыхательных путей, n (%)	26 (5,1)	28 (5,8)	0,675
Травма, n (%)	23 (4,5)	11 (2,3)	0,079
Урологические заболевания, n (%)	19 (3,7)	16 (3,3)	0,863
Дегенеративные поражения костей и суставов, n (%)	10 (1,9)	13 (2,7)	0,528
Другие хирургические заболевания, n (%)	12 (2,3)	6 (1,2)	0,238
ИТОГО, n (%)	514 (100,0)	482 (100,0)	

В исследуемых группах пациентов не выявлено достоверных отличий по характеру основной хирургической патологии. Ведущей патологией у пациентов в группах исследования была хирургическая инфекция мягких тканей, костей и суставов (121 (23,5%) в контрольной группе и 123 (25,5%) в

основной группе, $p=0,507$), среди которой основное значение имели глубокая перипротезная инфекция после эндопротезирования крупных суставов, остеомиелит различной этиологии и вторичная хирургическая инфекция мягких тканей. Второе место заняли неонкологические заболевания органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (118 (23,0%) в контрольной группе и 109 (22,6%) в основной группе, $p=0,94$), среди которых наиболее часто имела место острая ургентная абдоминальная патология (острый панкреатит, острый холецистит, острый аппендицит, острая кишечная непроходимость, острый парапроктит и др.). На третьем месте по частоте были онкологические заболевания различной локализации (105 (20,4%) в контрольной группе и 79 (16,4%) в основной группе, $p=0,103$), в данной категории более 2/3 занимали злокачественные новообразования брюшной полости (75 (71,4%) в контрольной группе и 54 (68,3%), $p=0,745$). Четвертыми по частоте у пациентов были сердечно-сосудистые заболевания (80 (15,6%) в контрольной группе и 97 (20,2%) в основной группе, $p=0,068$) в данной категории наиболее частой патологией были ИБС, стенозирующий атеросклероз аорты и ее ветвей и поражения клапанного аппарата сердца. Остальные нозологические формы встречались значительно реже. Следует отметить, что если в первых двух группах нозологий инфекция была, как правило, основным хирургическим диагнозом, потребовавшим проведения оперативного вмешательства, то в остальных случаях инфекция чаще всего носила характер послеоперационного осложнения.

Характеристика выполненных хирургических вмешательств в группах исследования представлен в таблице 19.

Таблица 19

Характеристика хирургического вмешательства в группах исследования

Характер хирургического вмешательства	Контрольная группа (n=488)	Основная группа (n=467)	р-значение
Количество оперированных пациентов, n (%)	488 (94,9)	467 (96,9)	0,151

Таблица 19 (продолжение)

Характер хирургического вмешательства	Контрольная группа (n=488)	Основная группа (n=467)	р- значение
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%)	197 (40,4)	184 (39,4)	0,968
Санитирующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%)	227 (46,5)	213 (45,6)	0,795
Хирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	61 (12,5)	43 (9,2)	0,118
Сердечно-сосудистая хирургия	54 (11,0)	69 (14,8)	0,1
<i>Аорто-коронарное шунтирование, n (%)</i>	<i>19 (3,9)</i>	<i>20 (4,3)</i>	<i>0,87</i>
<i>Коррекция клапанных пороков сердца, n (%)</i>	<i>18 (3,7)</i>	<i>16 (3,4)</i>	<i>0,863</i>
<i>Симультанные операции на сердце (Клапанное протезирование + АКШ), n (%)</i>	<i>1 (0,2)</i>	<i>0</i>	<i>0,997</i>
<i>Реконструктивные операции на аорте и ее ветвях, n (%)</i>	<i>8 (1,6)</i>	<i>14 (3,0)</i>	<i>0,197</i>
<i>Чрескожные вмешательства на сердце и коронарных сосудах, n (%)</i>	<i>2 (0,4)</i>	<i>10 (2,1)</i>	<i>0,038</i>
<i>Имплантация кардиостимулятора, n (%)</i>	<i>1 (0,2)</i>	<i>6 (1,3)</i>	<i>0,064</i>
<i>Флебологические вмешательства, n (%)</i>	<i>3 (0,6)</i>	<i>3 (0,7)</i>	<i>0,996</i>
<i>Операции по формированию постоянного сосудистого доступа, n (%)</i>	<i>2 (0,4)</i>	<i>0</i>	<i>0,5</i>
Хирургические вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных заболеваний брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, n (%)	29 (5,9)	23 (4,9)	0,569
Торакальные операции на легких и трахее, n (%)	27 (5,6)	18 (3,9)	0,226
Нейрохирургия	25 (5,1)	35 (7,5)	0,143
<i>Ликвородренирующие операции на головном мозге, n (%)</i>	<i>7 (1,4)</i>	<i>1 (0,2)</i>	<i>0,07</i>

Таблица 19 (продолжение)

Характер хирургического вмешательства	Контрольная группа (n=488)	Основная группа (n=467)	р-значение
<i>Операции по поводу сосудистой патологии головного мозга, n (%)</i>	11 (2,3)	21 (4,5)	0,071
<i>Удаление новообразований головного и спинного мозга, n (%)</i>	7 (1,4)	13 (2,8)	0,177
Эндоскопические вмешательства на верхних отделах ЖКТ и желчевыводящих путях, n (%)	19 (3,9)	21 (4,5)	0,747
Травматология-ортопедия	18 (3,7)	23 (4,9)	0,425
<i>Эндопротезирование суставов, n (%)</i>	5 (1,0)	3 (0,7)	0,726
<i>Стабилизирующие операции на костях и суставах, n (%)</i>	13 (2,7)	20 (4,2)	0,384
Диагностические хирургические вмешательства, n (%)	14 (2,9)	7 (1,5)	0,187
Урологические вмешательства по поводу невоспалительных заболеваний мочевыводящих путей, n (%)	11 (2,3)	14 (3,0)	0,545
Офтальмологические вмешательства, n (%)	3 (0,6)	1 (0,2)	0,625
Итого	488 (100,0)	467 (100,0)	

Абсолютному большинству пациентов в исследуемых совокупностях были выполнены хирургические вмешательства по поводу основной патологии или осложнений основного заболевания, доля оперированных пациентов составила 488 (94,9%) в контрольной группе и 467 (96,9%) – в основной группе, $p=0,151$. Не выявлено достоверной разницы между группами по показателю повторных оперативных вмешательств [197 (40,4%) в контрольной группе и 184 (39,4%) в основной группе, $p=0,968$]. Данный критерий, как значимую инвазивную процедуру, считали фактором риска

развития послеоперационных инфекционных осложнений, вызванных нозокомиальными микроорганизмами группы ESKAPE.

Почти половина хирургических вмешательств [227 (46,5%) в контрольной группе и 213 (45,6%) в основной группе, $p=0,795$] носили первично saniрующий характер и были выполнены пациентам по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различных областей, это соответствует нозологической структуре, представленной в таблице 18. Однако, среди операций, которые наиболее часто осложнялись хирургической инфекцией в послеоперационном периоде следует выделить вмешательства по поводу новообразований брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [61 (12,5%) в контрольной и 43 (9,2%) в основной группе, $p=0,118$], операции в сердечно-сосудистой хирургии [54 (11,0%) в контрольной и 69 (14,8%) в основной группе, $p=0,1$], чаще всего операции на открытом сердце и реконструктивные вмешательства на аорте и ее ветвях, а также хирургические вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных заболеваний брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [29 (5,9%) в контрольной и 23 (4,9%) в основной группе, $p=0,569$]. Остальные варианты хирургических вмешательств осложнялись инфекцией гораздо реже. С учетом структуры оперативных вмешательств следует сделать вывод, что хирургическая инфекция развивалась преимущественно при выполнении открытых высокотравматичных операций, т.е. в тех областях хирургии, где применение миниинвазивных технологий значительно ограничено – это, в большинстве случаев, сердечно-сосудистая и абдоминальная хирургия. В связи с этим 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.

Структура инфекций в группах исследования представлена в таблице 20.

Таблица 20

Локализация очага инфекции у пациентов в группах исследования

Локализация инфекции	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	p-значение
ИАИ, n (%)	185 (36,0)	159 (33,0)	0,351
ИКМТ, n (%)	184 (35,8)	169 (35,1)	0,842
Нижние дыхательные пути, n (%)	173 (33,7)	139 (28,8)	0,115
ИМВП, n (%)	57 (11,1)	54 (11,2)	0,92
Инфекция придаточных пазух носа, n (%)	21 (4,1)	14 (2,9)	0,39
КАИК, n (%)	10 (1,9)	18 (3,7)	0,123
Нейроинфекция, n (%)	8 (1,6)	11 (2,3)	0,489
Инфекционный эндокардит, n (%)	2 (0,4)	5 (1,0)	0,273
Наличие 2 и более очагов инфекции на момент развития бактериемии, n (%)	105 (20,4)	70 (14,5)	0,016

При анализе структуры инфекций у хирургических больных в ОАРИТ выявлено, что группы были сравнимы по частоте развития инфекции разной локализации. Наиболее часто регистрировалась ИАИ [185 (36,0%) в контрольной и 159 (33,0%) в основной группе, $p=0,351$], что закономерно, так как во многих случаях данный вид инфекции являлся первичным хирургическим диагнозом при поступлении в стационар. Второй по частоте была хирургическая ИКМТ [184 (35,8%) в контрольной и 169 (35,1%) в основной группе, $p=0,842$], чаще как проявление основного заболевания и реже, как проявление послеоперационного осложнения. Третье место занимали инфекции нижних дыхательных путей, эта группа носила характер

исключительно послеоперационного осложнения и ее частота также была сравнима в исследуемых совокупностях [173 (33,7%) в контрольной и 139 (28,8%) в основной группе, $p=0,115$]. Инфекционные заболевания и осложнения другой локализации у хирургических больных в ОАРИТ регистрировались менее часто: ИМВП [57 (11,1%) и 54 (11,2%), $p=0,92$], инфекция придаточных пазух носа [21 (4,1%) и 14 (2,9%), $p=0,39$], КАИК [10 (1,9%) и 18 (3,7%), $p=0,123$], нейроинфекция [8 (1,6%) и 11 (2,3%), $p=0,489$], инфекционный эндокардит [2 (0,4%) и 5 (1,0%), $p=0,273$].

Следует отметить, что в интервенционном периоде отмечено достоверное уменьшение частоты мультифокальной инфекции (2 и более очага) у пациентов хирургического профиля [с 20,4% в контрольной группе до 14,5% в основной группе, $p<0,016$], что является результатом внедрения Стратегии, включающей комплекс мер по ограничению распространения полирезистентных возбудителей хирургических инфекций в стационаре. К наиболее эффективным из них следует отнести: мероприятия по повышению приверженности к гигиене рук среди персонала ОАРИТ и хирургических отделений, изоляцию больных с мультирезистентными микроорганизмами, эффективную дезинфекцию поверхностей в окружении пациента.

Изменение длительности курсов АМТ у хирургических пациентов с инфекций представлено в таблице 21.

Таблица 21

Частота и длительность АМТ у пациентов в группах исследования

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 в ОАРИТ, дней; μ (σ)	7,6 (9,7)	6,1 (7,2)	< 0,01
Средняя длительность курса АМТ (ОАРИТ + профильное отд.), дней; М (Q1-Q3)	12 (8-17)	9 (7-15)	< 0,001

Таблица 21 (продолжение)

Признак	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	Р-значение
Количество дней АМТ на 1 больного в ОАРИТ, дней; μ (σ)	4,8 (9,8)	3,9 (8,0)	0,046
Количество дней АМТ на 1 больного (ОАРИТ + профильное отд.), дней; М (Q1-Q3)	7 (0-13)	6 (0-11)	< 0,01

Прим. - учитывая, что во многих случаях АМТ была начата в отделении реанимации и продолжена в профильном отделении, показатели средней длительности курса АМТ и количества дней АМТ рассчитаны как для ОАРИТ так и для общей продолжительности (ОАРИТ + профильное отделение).

Учитывая, что частота инфекционных эпизодов у больных в группах исследования была идентична в сравниваемых периодах (см. табл. 20), показатель числа курсов АМТ на 1 больного в ОАРИТ также не претерпел значимых изменений (0,66 в контрольной и 0,65 в основной группе, $p=0,375$). Тем не менее, благодаря внедрению Стратегии и достигнутому снижению уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов (в первую очередь, группы ESKAPE) удалось достоверно снизить среднюю продолжительность курса АМТ у хирургических больных в ОАРИТ с 7,6 дн. в преинтервенционном до 6,1 дн. в интервенционном периоде, $p<0,01$ и уменьшить показатель количества дней АМТ на 1 больного в ОАРИТ с 4,8 дн. до 3,9 дн., $p=0,046$. При проведении АМТ реанимационным больным во многих случаях антибиотики назначали в ОАРИТ и продолжали их введение после перевода больного уже в профильном хирургическое отделение. В связи с этим показатели средней продолжительности курса и количества дней АМТ помимо ОАРИТ рассчитаны и для общей продолжительности курса, где также достигнуто значимое сокращение применения АМП. Так общая средняя продолжительность курса АМТ снизилась с 12 дн. до 9 дн., $p<0,001$, а общее количество дней АМТ на 1 больного с 7 дн. до 6 дн., $p<0,01$. Данные позитивные изменения стали возможны благодаря повышению эффективности эмпирической АМТ инфекций у хирургических больных, как

результат общего снижения антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей группы ESKAPE.

Важнейшим показателем повышения качества лечения хирургических больных с инфекцией в ОАРИТ стало достоверное сокращение летальности с 15,4% в преинтервенционном до 9,3% – в интервенционном периоде, $p < 0,01$ (табл. 22, рис. 46). Безусловно, это также является результатом уменьшения устойчивости к антибиотикам госпитальных возбудителей, как одного из важнейших показателей патогенности и агрессии нозокомиальных микроорганизмов. Длительность госпитализации в ОАРИТ хирургических больных с инфекцией значимо не изменилась, медиана длительности пребывания составила в группах исследования 4 дн. и 3 дн. соответственно, $p = 0,475$.

Таблица 22

Показатели качества лечения хирургических пациентов с инфекцией

Локализация инфекции	Контрольная группа (n=514)	Основная группа (n=482)	р-значение
Длительность госпитализации хирургических пациентов с инфекцией в ОАРИТ, М (Q1-Q3)	4 (1-8,75)	3 (1-10)	0,475
Летальность хирургических пациентов с инфекцией в ОАРИТ, n (%)	79 (15,4)	45 (9,3)	< 0,01

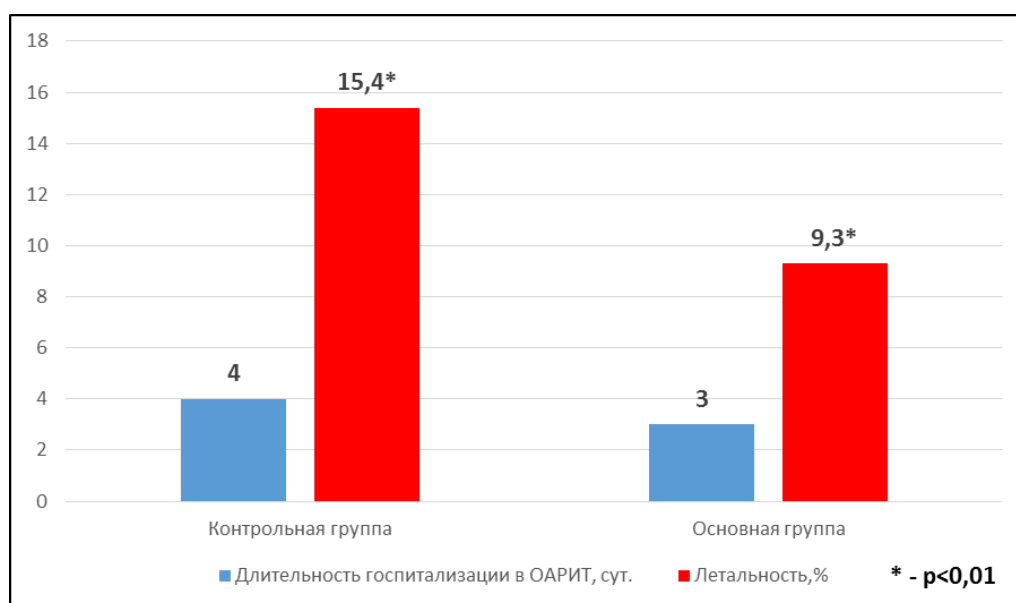


Рис. 46. Показатели качества лечения хирургических пациентов с инфекцией.

5.2. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у больных с хирургической инфекцией

Для решения задачи диссертационной работы на данном этапе в исследование включено 295 больных хирургического профиля, у которых в период госпитализации на фоне инфекции развилась бактериемия. Из них 133 пациента включены в преинтервенционном периоде и составили контрольную группу, 162 больных включены в интервенционном периоде и вошли в основную группу. Все больные в момент развития бактериемии имели клиничко-лабораторные проявления инфекции. Общая характеристика групп представлена в таблице 23.

Таблица 23

Общая характеристика групп исследования

Характеристики групп исследования	Контрольная группа (n=133)	Основная группа (n=162)	p-значение
Мужской пол, n (%)	92 (69,2)	92 (56,8)	0,03
Возраст, М (Q1-Q3)	59 (51-70)	60 (49,25-66,75)	0,972
<u>Сопутствующая патология:</u>			
<i>Сахарный диабет, n (%)</i>	20 (15,0)	36 (22,2)	0,136
<i>ХСН (NYHA II-IV), n (%)</i>	39 (29,3)	52 (32,1)	0,615
<u>Сопутствующая терапия:</u>			
<i>Глюкокортикостероиды, n (%)</i>	6 (4,5)	5 (3,1)	0,552
<i>Полихимиотерапия, n (%)</i>	6 (4,5)	8 (4,9)	0,998
Количество оперированных пациентов, n (%)	126 (94,7)	155 (95,7)	0,786
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%)	75 (56,4)	104 (64,2)	0,189

Прим. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Распределение по полу несколько отличалось в группах исследования, в контрольной группе было достоверно больше мужчин, чем в основной

группе (69,2% против 56,8%, $p=0,03$), что, вероятно, связано с колебанием потока пациентов, так как исследователи не могли повлиять на распределение данного признака. Группы были хорошо сбалансированы по возрасту, характеру сопутствующей патологии (сахарный диабет, ХСН II-IV ст.) и проводимой терапии (глюкокортикостероиды, химиопрепараты), которые могли способствовать развитию инфекции и бактериемии. Абсолютному большинству больных в группах исследования [126 (94,7%) и 155 (95,7%), $p=0,786$] в ходе госпитализации были выполнены хирургические вмешательства различной степени сложности. Более половины пациентов в контрольной и основной группе были оперированы повторно (56,4% и 64,2% соответственно, $p=0,189$) в связи с развитием хирургических осложнений, либо повторное вмешательство было выполнено в качестве этапного хирургического лечения. Любую повторную операцию, как дополнительную инвазию, считали самостоятельным фактором риска развития нозокомиальной инфекции и бактериемии, вызванной проблемными госпитальными возбудителями. Распределение пациентов по характеру хирургического вмешательства представлено в таблице 24.

Таблица 24

Общая характеристика хирургических вмешательств

Характер хирургического вмешательства	Контрольная группа	Основная группа	р-значение
Сердечно-сосудистая хирургия, n (%)	46 (36,4)	64 (41,3)	0,461
Санирующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%)	29 (23,0)	32 (20,7)	0,664
Общехирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости и малого таза, n (%)	17 (13,5)	17 (11,0)	0,583
Нейрохирургия, n (%)	17 (13,5)	16 (10,3)	0,459
Травматология-ортопедия, n (%)	4 (3,2)	7 (4,5)	0,759
Урологические вмешательства по поводу невоспалительных заболеваний мочевыводящих путей, n (%)	3 (2,4)	7 (4,5)	0,52

Таблица 24 (продолжение)

Характер хирургического вмешательства	Контрольная группа	Основная группа	р-значение
Торакальные операции на легких и трахее, n (%)	3 (2,4)	6 (3,9)	0,522
Офтальмологические вмешательства, n (%)	2 (1,6)	1 (0,6)	0,589
Эндоскопические вмешательства на верхних отделах ЖКТ и желчевыводящих путях, n (%)	2 (1,6)	4 (2,6)	0,694
Диагностические хирургические вмешательства, n (%)	3 (2,4)	1 (0,6)	0,329
Итого	126 (100,0)	155 (100,0)	

Как видно из таблицы 24, в группах исследования не обнаружено значимых отличий по характеру хирургических вмешательств у 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. Второе место по частоте занимали saniрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации (23,0% и 20,7%, $p=0,664$), при данном виде хирургических вмешательств в силу специфики патологического процесса часто требовались повторные этапные операции (например, чрескожное наружное дренирование отграниченных скоплений жидкости при деструктивном панкреатите, вторичная хирургическая обработка ран и др.), что безусловно увеличивало риск вторичного инфицирования и бактериемии. Четвертое место занимали нейрохирургические вмешательства, в большинстве случаев это были операции наружного вентрикулярного дренирования при внутрижелудочковых кровоизлияниях, которые

подразумевали длительное (до 3 недель) стояние дренажа, и декомпрессивные трепанации черепа при полушарных инсультах, когда пациенту требовалось проведение продолжительной интенсивной терапии в условиях ОАРИТ. Остальные виды хирургических вмешательств не имели решающего значения в развитии бактериемии у пациентов.

В преинтервенционном периоде было проанализировано 2905 проб крови на стерильность, из них получено 337 (11,6%) положительных гемокультур от 133 пациентов хирургического профиля, в интервенционном периоде проанализировано 2742 пробы крови на стерильность, из них 342 (12,5%) положительных гемокультуры от 162 хирургических больных. Профиль пациентов и частота использования инвазивных устройств при развитии бактериемии представлены в таблице 25.

Таблица 25

Профиль пациентов и частота применения инвазивных устройств при бактериемии

Характеристики групп исследования	Контрольная группа (n=337)	Основная группа (n=342)	p-значение
Количество положительных гемокультур, n (% от общего числа исследований крови на стерильность)	337 (11,6)	342 (12,5)	0,347
Профиль отделения			
ОРИТ, n (%)	277 (82,2)	270 (78,9)	0,288
Хирургия, n (%)	39 (11,6)	57 (16,7)	0,062
Терапия, n (%)	21 (6,2)	15 (4,4)	0,308
Инвазивные устройства			
Инвазивная ИВЛ, n (%)	190 (56,4)	145 (42,4)	<0,001
ЦВК, n (%)	258 (76,6)	259 (75,7)	0,857
Уретральный катетер, n (%)	244 (72,4)	228 (66,7)	0,113

Прим. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЦВК – центральный венозный катетер.

Абсолютное большинство случаев бактериемии у хирургических больных в контрольной и основной группе [277 (82,2%) и 270 (78,9%) соответственно, $p=0,288$] развились во время их нахождения в ОРИТ Пироговского Центра, в 11-16% случаев бактериемии развивались у пациентов, находившихся в хирургических отделениях, около 5%

бактериемией развились у больных с вновь выявленной хирургической патологией, находившихся в отделениях терапевтического профиля.

В контрольной группе выявлено достоверно более частое использование инвазивной ИВЛ в сравнении с основной группой [190 (56,4%) против 145 (42,4%), соответственно, $p < 0,001$], использование других инвазивных устройств, таких как ЦВК и мочевого катетера не имело достоверных отличий в группах исследования.

При анализе структуры инфекций у хирургических больных на момент развития бактериемии (табл. 26) выявлено, что лидирующие позиции занимали инфекции нижних дыхательных путей, при этом отмечено достоверное снижение частоты инфекционных осложнений этой локализации (с 38,9% до 22,8%, $p < 0,0001$). Более высокая частота пневмоний в преинтервенционном периоде безусловно требовала более частого использования ИВЛ в этой группе больных (см. табл. 25), однако выявить причинно-следственные связи поможет анализ микробиологической структуры бактериемий, который будет приведен ниже. Второе место занимали ИАИ, частота которых не изменилась в периоды исследования. В интервенционном периоде выявлено достоверное сокращение частоты ИКМТ с 25,8% до 13,2%, $p < 0,0001$. Еще одним позитивным изменением стало уменьшение частоты мультифокальной инфекции (2 и более очага) при бактериемии у пациентов хирургического профиля (с 15,1% в контрольной группе до 4,7% в основной группе, $p < 0,0001$). Таким образом, внедрение Стратегии позволило значимо сократить частоту бактериемий при легочной инфекции, ИКМТ и мультифокальной инфекции. Данная тенденция является результатом внедрения комплекса мер инфекционного контроля, направленных на ограничение распространения полирезистентных возбудителей хирургических инфекций в стационаре. Увеличение доли КАИК в первую очередь связано с улучшением качества диагностики данного осложнения в результате внедрения в Пироговском Центре единых критериев установки диагноза данного осложнения. Возрастание частоты

инфекционных эндокардитов в интервенционном периоде связано с увеличением потока пациентов, госпитализированных для выполнения операций санации камер сердца и протезирования пораженного клапана.

Таблица 26

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

При анализе этиологической структуры бактериемий у хирургических больных (рис. 47, табл. 27) выявлено, что в интервенционном периоде произошло почти двукратное снижение частоты инфекций кровотока, вызванных возбудителями «ESKAPE» и *Candida spp.* с 58,5% до 33,9%, $p < 0,0001$.

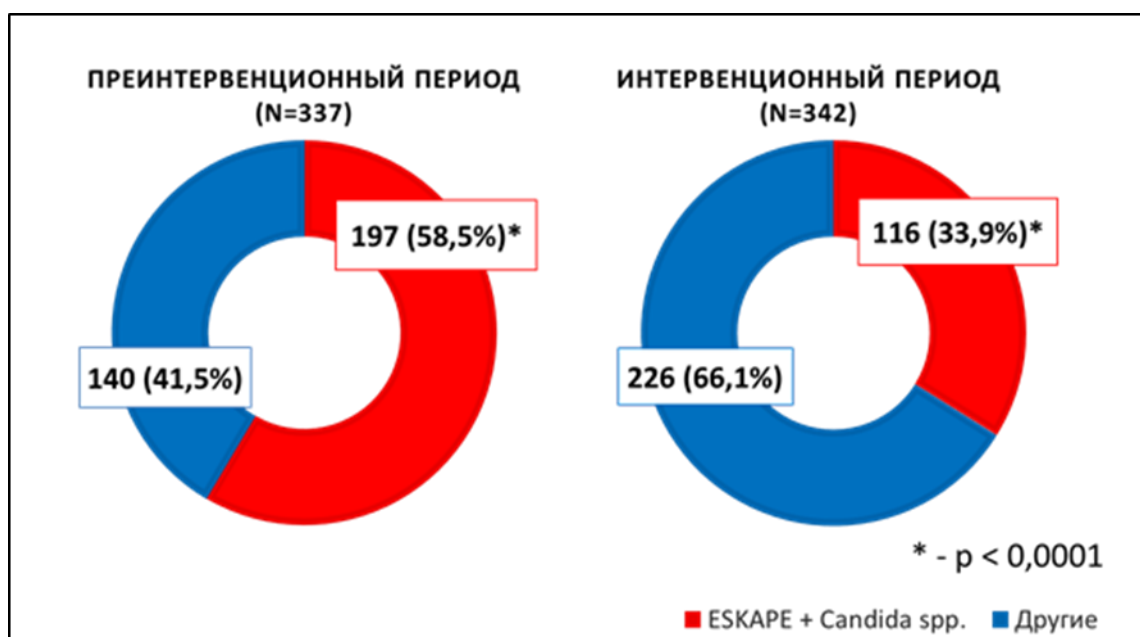


Рис. 47. Доля инфекций кровотока, вызванных микроорганизмами ESKAPE и *Candida spp.*

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

В основной группе достигнуто достоверное уменьшение частоты бактериемий, вызванных MDR-НФГОб с 50 (14,8%) до 16 (4,7%), $p < 0,0001$, VRE с 10 (3,0%) до 0, $p = 0,0008$ и частоты кандидемий с 29 (8,6%) до 13 (2,8%), $p = 0,011$. Помимо сокращения доли кандидемий, в основной группе выявлено также значительно меньшее число хирургических больных кандидемией [8 (4,9%) против 15 (11,3%) в контрольной группе, $p = 0,05$]. Этиология кандидемий у больных хирургического профиля не претерпела значимых изменений в интервенционном периоде, по-прежнему доминирует *Candida albicans*. Частота инфекций кровотока, вызванных БЛРС-энтеробактериями достоверно не изменилась в сравниваемых периодах [103 (30,6%) против 86 (25,1%), $p = 0,124$]. Количество бактериемий, связанных с MRSA остается на низком уровне [5 (1,5%) против 1 (0,3%), $p = 0,121$]. Несомненно, достигнутые благоприятные изменения являются результатом внедрения Стратегии в стационаре. С учетом выявленных изменений этиологии инфекций кровотока и биологических свойств указанных микроорганизмов можно сделать вывод, что каждый элемент Стратегии преимущественно воздействовал на изменение резистентности определенных возбудителей. Так, уменьшение распространения MDR-НФГОб и MRSA является в первую очередь следствием внедрения эффективных мер

инфекционного контроля, тогда как уменьшение числа кандидемий и бактериемий, вызванных VRE – результат рационального применения антибиотиков, более эффективной стартовой АМТ, своевременной деэскалации и отмены антибактериальных препаратов, что стало результатом применения Протоколов.

В целом, полученные изменения объясняют и более частое использование инвазивной ИВЛ, и более высокую частоту пневмоний в контрольной группе. При развитии инфекционных осложнений у хирургических больных в преинтервенционном периоде эти инфекции в большинстве случаев были вызваны резистентными нозокомиальными возбудителями, что часто приводило к неэффективности стандартных режимов АМТ, необходимости использования более агрессивных схем введения антибиотиков и, как следствие, развитию осложнений антибиотикотерапии. С учетом отсутствия стабилизации состояния на фоне инфекции больным чаще требовалась длительная инвазивная ИВЛ и это явилось следствием большего числа пневмоний, в частности ИВЛ-ассоциированных, у больных в контрольной группе. Далее новый курс АМТ, новые осложнения, новые очаги инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами – порочный круг замыкался. Безусловно, это не могло не отразиться на исходах у больных с хирургической инфекцией (рис. 48).

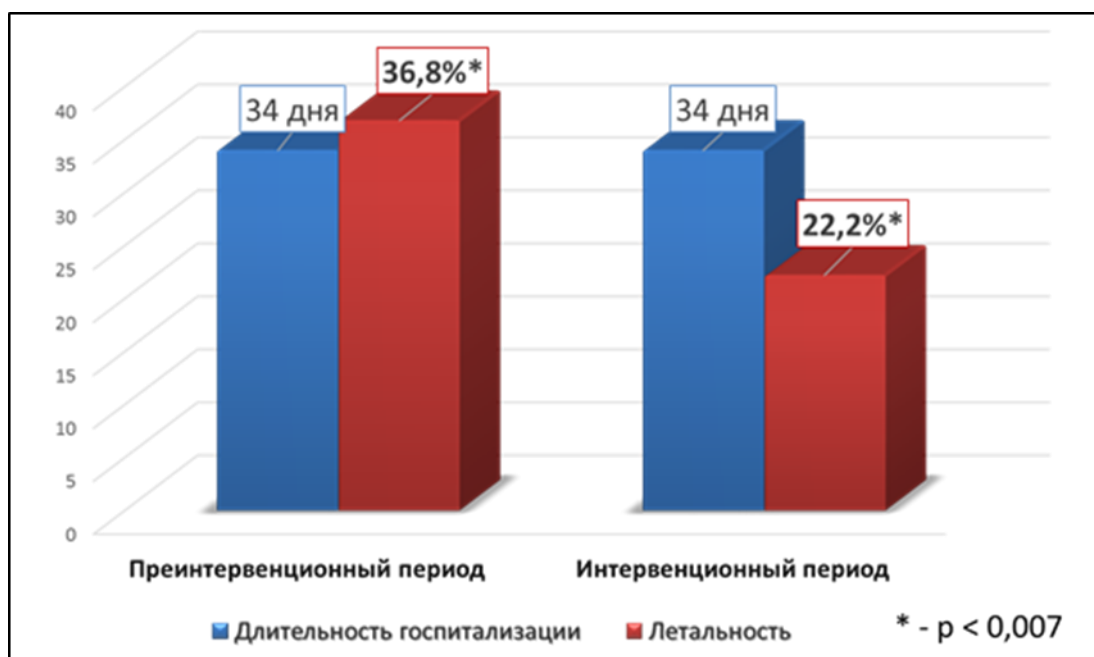


Рис. 48. Исходы госпитализации пациентов хирургического профиля с инфекцией кровотока.

После внедрения Стратегии отмечено достоверное снижение летальности с 36,8% до 22,3%, $p < 0,007$ в группе хирургических пациентов с бактериемией. Длительность госпитализации в преинтервенционном и интервенционном периодах существенно не изменилась, медиана длительности пребывания в стационаре составила 34 (21-64) сут. и 34 (17,25-60,75) сут., $p = 0,415$, соответственно.

5.3. Экономическая эффективность внедрения стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре

Благодаря внедрению Стратегии удалось добиться позитивных изменений фармакоэкономических показателей в Пироговском Центре.

В течение исследуемого периода отмечается ежегодный рост числа пролеченных в стационаре больных, так в 2015 году пролечено 25819 пациентов, что на 16% больше, чем в 2011 году (22242 больных), и на 6,7% больше, чем в 2012 году (24195 больных) (рис. 49). Несмотря на это, в результате реализации Стратегии удалось достичь снижения общего потребления АМП с 48,1 DDD/100 пациенто-дней в 2012 году до 28,4

DDD/100 пациенто-дней в 2015 году. Такая динамика использования антибиотиков помимо позитивного экономического эффекта несла в себе очень важные изменения экологического характера. Они выражались в снижении селекции полирезистентных микроорганизмов в стационаре и в конечном итоге отразились на качестве оказания медицинской помощи хирургическим пациентам с инфекцией, что продемонстрировано в предыдущих разделах данной главы. Кроме того, стратегия ограничения применения АМП уменьшает потенциал распространения опасных резистентных возбудителей в общей популяции населения в целом.



Рис. 49. Динамика общего потребления антибиотиков в стационаре.

Структура потребления антибиотиков по группам препаратов представлена на рисунке 50.

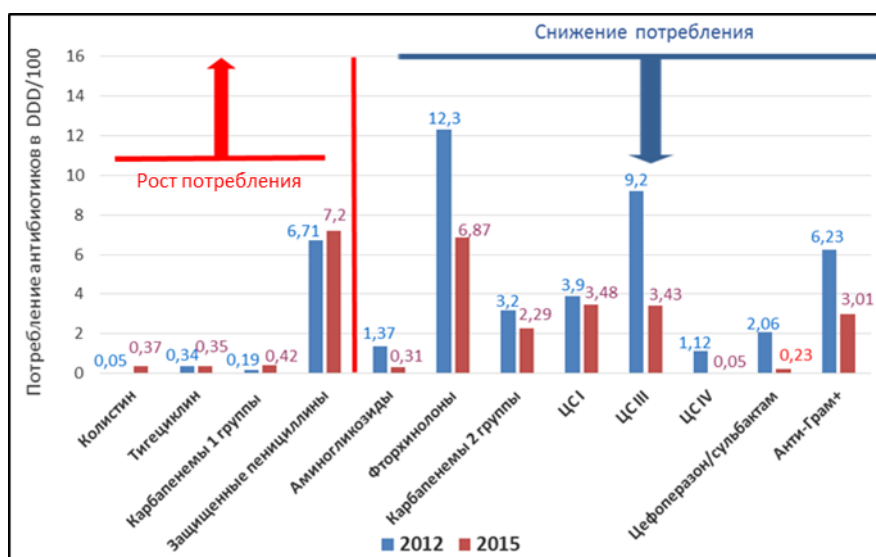


Рис. 50. Структура потребления антибиотиков по группам.

При планировании расходов стационара на приобретение АМП среди администраторов, влияющих на этот процесс, часто традиционным является мнение, что в условиях ограничения финансовых ресурсов увеличение в закупке доли дорогостоящих препаратов может привести к общему дефициту антибиотиков в стационаре и последующим проблемам лекарственной терапии больных инфекцией. В результате вектор смещается в сторону покупки более дешевых, но хорошо известных специалистам, антибиотиков широкого спектра действия в большом количестве, часто превышающем реальные потребности стационара, без учета данных о локальной антибиотикорезистентности и анализа эффективности применения этой важной группы лекарственных средств. Одним из инструментов, эффективно регулирующих структуру обеспечения стационара АМП, могут быть Протоколы применения антибиотиков, входящие в Стратегию.

При анализе структуры потребления АМП видно (см. рис. 50), что после внедрения Стратегии в стационаре Пироговского Центра в 2015 году в сравнении с 2012 годом произошло некоторое повышение потребления защищенных пенициллинов, а также классов АМП, которые принято считать наиболее дорогостоящими – карбапенемов 1 группы, тигециклина и колистина, с учетом того, что данные антибиотики являлись оригинальными и не имели дженерических аналогов. При этом применение Стратегии привело к значительному сокращению потребления антибиотиков группы аминогликозидов, фторхинолонов, ЦС, карбапенемов 2 группы и препаратов, обладающих активностью преимущественно в отношении грамположительных возбудителей. Несмотря на то, что эти классы АМП являются относительно доступными с точки зрения стоимости, в 2015 году Пироговский Центр потратил на приобретение АМП 32,6 млн. руб., сокращение расходов на данные лекарственные средства составило более 21 млн. руб. в сравнении с 2012 годом (53,9 млн. руб.). Следует учесть, что средняя стоимость 1 DDD в 2012 году составляла 1520 руб., в 2015 году за счет замещения некоторых оригинальных препаратов качественными

дженериками она снизилась до 1343 руб., т.е. лишь на 13%. Таким образом, вклад цены АМП в объем экономии денежных средств был не столь велик, и основное сокращение расходов достигнуто именно за счет снижения потребления антибиотиков в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая инфекция продолжает занимать лидирующие позиции в структуре ИСМП. Развитие инфекционных осложнений у хирургических больных значительно ухудшает прогноз течения заболевания, увеличивает стоимость лечения, длительность госпитализации и ведет к повышению летальности и инвалидизации. Все это безусловно ложится тяжелым социальным и психологическим бременем на общество и здравоохранение.

Современные инновационные медицинские технологии в ряде случаев позволяют снизить частоту актуальных видов хирургической инфекции, таких как послеоперационная пневмония, КАИК, инфекционный эндокардит протезированного клапана, глубокая перипротезная инфекция и некоторых других. Однако в объективной реальности нулевой уровень ИСМП недостижим, и на сегодняшний день ни один стационар и ни одна страна мира не могут сказать, что смогли решить проблему нозокомиальной инфекции.

Важнейшим компонентом лечения развившейся хирургической инфекции является адекватная антибиотикотерапия, но в условиях глобального роста антибиотикорезистентности ее эффективность при ИСМП значительно снижается. Неэффективная стартовая АМТ тяжелых инфекций ведет к многократному увеличению летальности таких больных. Таким образом, врач становится заложником двух глобальных проблем, с одной стороны неизбежность инфекции, с другой стороны антибиотикорезистентность микроорганизмов, вызвавших инфекцию.

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

антибиотикорезистентность. Данным требованиям во многом соответствует программа СКАТ. Основной идеологией СКАТ является то, что о степени эффективности антиинфекционной защиты судят не по общему числу инфекционных осложнений, а по числу осложнений, вызванных проблемными, антибиотикорезистентными возбудителями, изменению показателей резистентности и структуры выявленных штаммов микроорганизмов. Для хирургического стационара такие приоритеты программы являются наиболее важными: они позволяют существенно снизить накал дискуссий об особенностях тех или иных категорий пациентов, преимуществах и недостатках различных антибактериальных препаратов, а также позволяют объединить специалистов различного профиля для достижения общей цели – сдерживания роста антибиотикорезистентности микробиоты стационара. При этом динамика распространенности полирезистентных, экстремальнорезистентных и панрезистентных штаммов микроорганизмов выступает в качестве универсального критерия эффективности назначения антибиотиков не только в рамках всего ЛПУ, но и в каждом конкретном отделении стационара. Следует отметить, что программа СКАТ носит исключительно рекомендательный характер, не адаптирована для стационаров разного уровня и не исследована у отдельных категорий больных.

Таким образом, 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.

Целью данного исследования стала разработка и внедрение такой Стратегии в Пироговском Центре, который является многопрофильным хирургическим лечебным учреждением.

В задачи исследования вошли: анализ результатов лечения хирургических пациентов с инфекцией в зависимости от уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей в стационаре, разработка наиболее эффективной стратегии мониторинга и управления антибиотикорезистентностью и исследование возможности управления уровнем устойчивости нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам на основе такой Стратегии, определение зависимости риска развития хирургической инфекции в послеоперационном периоде от вида оперативного вмешательства, оценка рациональности АМТ, этиологической структуры бактериемий, клинических исходов у хирургических пациентов с инфекцией после внедрения Стратегии, а также обоснование экономической эффективности внедрения Стратегии в многопрофильном хирургическом стационаре.

Для реализации цели и задач в Пироговском Центре было проведено интервенционное исследование с историческим контролем, которое включало в себя два периода: преинтервенционный (контрольная группа) с января 2011 по июнь 2013 года и интервенционный период (основная группа) с июля 2013 по декабрь 2015 года. В качестве интервенции была внедрена стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном хирургическом стационаре. Основным критерием для включения отдельных компонентов в Стратегию было их потенциальное влияние на распространение и уровень устойчивости к антибиотикам важнейших нозокомиальных возбудителей хирургических инфекций. Стратегия включала в себя создание мультидисциплинарной группы специалистов, принимающих ключевые решения о применении антибиотиков в стационаре, локальные 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.

При создании протокола периоперационной АБП были использованы национальные и международные рекомендации по профилактическому применению антибиотиков в различных областях хирургии. Разработанные схемы АБП предварительно были согласованы с заведующими хирургическими отделениями в части их направлений до утверждения протокола периоперационной АБП.

Протокол эмпирической АМТ создан на основе данных 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.

При оценке микробиологической эффективности Стратегии основное внимание было уделено распространенности и уровню продукции детерминант антибиотикорезистентности возбудителями группы «ESKAPE» в стационаре, а также изменению их ИЛУ.

Для оценки клинической эффективности, в соответствии с критериями включения и исключения, в исследовании были сформированы две когорты больных. Обе когорты были разделены на контрольную и основную группы согласно периодам исследования. Группы пациентов в обоих когортах были хорошо сбалансированы по возрасту, полу, оценке по шкалам тяжести состояния, характеру сопутствующей патологии и сопроводительной терапии, которая могла осложнять течение инфекции и влиять на исходы.

В первую когорту вошли 996 пациентов хирургического профиля с инфекцией, которые находились на лечении в специализированном ОАРИТ Пироговского Центра. Усредненная оценка по шкале тяжести APACHE II в первой когорте составила 12 баллов, по SOFA 3,4 балла. Это подтверждало, что основная доля больных имела выраженную органную дисфункцию и высокий риск развития угрожающих жизни осложнений, данное обстоятельство 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 соответствовало современным критериям диагностики сепсиса. 336 пациентов (33,7%) нуждались в проведении инвазивной ИВЛ, медиана длительности которой составила 12 суток (минимально 1, максимально 90 суток).

Наиболее часто у пациентов первой 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 наиболее часто диагностировалась острая ургентная абдоминальная патология (острый панкреатит, острый холецистит, острый аппендицит, острая кишечная непроходимость и др.). На третьем месте были онкологические заболевания различной локализации (18,5%). Четвертыми по частоте у пациентов были сердечно-сосудистые заболевания (17,8%).

В исследуемой когорте 955 (95,9%) больных были оперированы по поводу основной хирургической патологии или ее осложнений, среди оперированных 381 (39,9%) пациент был подвергнут повторному хирургическому вмешательству в рамках этапного 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. Наибольшее число хирургических вмешательств 440 (46,1%) носили первично saniрующей характер и были выполнены пациентам по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различных областей, второе место занимали открытые вмешательства в сердечно-сосудистой хирургии 123 (12,9%), на третьем месте были 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.

Вторая когорта включала в себя 295 хирургических больных с инфекцией, течение которой осложнилось бактериемией или кандидемией. 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.

Следующие виды хирургических вмешательств были доминирующими у больных с инфекцией, осложненной бактериемией: операции в сердечно-сосудистой хирургии – 110 (39,1%), среди которых две трети составляли открытые вмешательства на сердце и магистральных сосудах; saniрующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний – 61 (21,7%); операции по поводу онкологических заболеваний брюшной полости,

забрюшинного пространства и малого таза 34 (12,1%), а также нейрохирургические вмешательства 33 (11,8%).

В данной когорте за весь период исследования было зарегистрировано 679 положительных гемокультур.

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

Кроме оценки клинических исходов в исследовании оценена экономическая эффективность Стратегии.

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, 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, малого таза, средостения), а также сочетание указанных МИТ (одновременное – «рандеву-технология» или последовательное в разных вариантах). 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, 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 вызванной полирезистентными нозокомиальными микроорганизмами, что во многих случаях определяло исход заболевания.

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.

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 использования 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.

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.

При оценке результатов реализации Стратегии в ключе изменений антибиотикорезистентности основное внимание было уделено распространенности возбудителей группы ESKAPE: *Enterococcus faecium* VR, *Staphylococcus spp. MR*, *Klebsiella pneumoniae* CP+, *Acinetobacter baumannii/hemolyticus* MDR, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Enterobacteriaceae* ESBL+.

Внедрение Стратегии, адаптированной к возможностям конкретного ЛПУ, привело к значимому уменьшению частоты выделения основных ESKAPE-микроорганизмов 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 *Klebsiella pneumoniae* с 0,728 до 0,595, *Pseudomonas aeruginosa* с 0,721 до 0,596, *Acinetobacter 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 АМТ при хирургических инфекциях в сравнении с другими проблемными нозокомиальными возбудителями.

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.

Позитивные изменения распространенности 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.

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%, $p < 0,0001$). 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%, ($p < 0,0001$), 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%, ($p = 0,011$). 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.

Важнейшим результатом внедрения Стратегии явилось достоверное сокращение летальности. В группе хирургических больных с инфекцией в ОАРИТ она снизилась с 15,4% до 9,3%, ($p < 0,01$), а у хирургических пациентов с бактериемией с 36,8% до 22,3%, ($p < 0,007$). Безусловно, это также стало 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 госпитальной 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 мультирезистентными 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 АМТ 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 мультидисциплинарную 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов М.М. Раннее применение плазмафереза в комплексной терапии гнойного медиастинита / И.В. Александрова, С.И. Рей, А.Г. Дорфман, О.В. Никитина, Б.В. Давыдов, С.Б. Матвеев, И.В. Васина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 2. – С. 4-9.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Боргес, 2011. – 98 с.
3. Акимкин В.Г. Профилактика внутрибольничных инфекций в лечебно-профилактических учреждениях Министерства обороны РФ / В.Г. Акимкин, Ф.В. Музыченко // ВМЖ. – 2007. – № 9. – С. 51–56.
4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря, А.А. Камалова, Т.С. Перепановой. – М.: [б.и.], 2014.
5. Асланов Б.И. Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями / Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, В.Ю. Хорошилов // Инфекции в хирургии. – 2009. – том 7, № 1. – С. 25–29.
6. Ахтямов И.Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава / И.Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин. – Казань: Центр оперативной печати, 2006.
7. Белоусов Ю.Б. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей / Ю.Б. Белоусов, С.М. Шатунов. – М.: Ремедиум, 2001. – 473 с.
8. Бисенков Л.Н. Хирургическое лечение инфекционных осложнений повреждений груди и живота / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарев. – СПб.: «Logos», 1997. – 224 с.

9. Богомолова Н.С. Роль микробиологического мониторинга в лечении больных с трахеопищеводными свищами ятрогенного происхождения / Н.С. Богомолова, В.Д. Паршин, Г.А. Вишневская // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 3–4. – С. 18–24.
10. Бойко В.В. Стратегия хирургического лечения местнораспространенных опухолей малого таза с применением эвисцерации. Сообщение 1. Синдром кишечной непроходимости, кровотечения и сдавления мочевого пузыря / В.В. Бойко, И.В. Криворотько // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 76–82.
11. Болгов И.В. Закрытые аспирационные системы: мифы и реальность / И.В. Болгов, Д.В. Дорохов // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 1. – С. 78–82.
12. Борсуков А.В. Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем при заболеваниях желчного пузыря и поджелудочной железы: практическое руководство для последипломной профессиональной подготовки врачей / А.В. Борсуков, А.В. Мамошин. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2007. – 128 с.
13. Брусина Е.Б. Профилактика внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургических стационарах / Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 18–21.
14. Владимиров Н.И. Эпидемиология внутрибольничных инфекций. – Иркутск: [б.и.], 2003. – 224 с.
15. Ворохобина Н.В. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость / Н.В. Ворохобина, Т.А. Зеленина, Т.М. Петрова // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 39–44.
16. Всемирная организация здравоохранения: WHO/HSE/EPR/2009.1 Основные компоненты для программ профилактики инфекций и

- инфекционного контроля [Электронный ресурс]. – Женева: ВОЗ, 2009.
- Режим доступа:
http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2009_1/ru/index.html/.
17. Габриэлян Н.И. Бактериемии госпитального периода после кардиохирургических операций / Н.И. Габриэлян, Е.М. Горская, И.В. Драбкина, О.А. Савостьянова, Л.Ю. Ромашкина, В.М. Захаревич, Р.Ш. Саитгареев // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 17–21.
18. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 697–706.
19. Гельфанд Б.Р. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / Б.З. Белоцерковский, И.А. Милюкова, Е.Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2014. – № 4. – С. 24–36.
20. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. – Женева: ВОЗ, 2001. – Режим доступа:
http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.
21. Диагностика и профилактика нозокомиальной пневмонии у больных в острой стадии инсульта. Учебно-методические рекомендации / ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: [б.и.], 2014. – 34 с.
22. Дибиров М.Д. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В.К. Гостищев, Н.Н. Хачатарян, М.А. Евсеев, В.В. Омеляновский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 55–60.
23. Дибиров М.Д., Алиев А.М., Талханов В.М. и др. Синдром кишечной недостаточности и его коррекция при панкреатогенном эндотоксикозе // Врач скорой помощи. – 2014. – № 1. – С. 58–64.

- 24.Ежов И.Ю., Корыткин А.А., Бобров М.И. и др. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 22–25.
- 25.Ефименко Н.А. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика / Н.А. Ефименко, И.А. Гучев, С.В. Сидоренко. – Смоленск: [б. и.], 2004. – 296 с.
- 26.Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск: [б. и.], 2004. – 78 с.
- 27.Жерносенко А.О., Ефимов А.В., Хациев Б.Б. и др. Десятилетний опыт мануально ассистированных лапроскопических операций в колоректальной хирургии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 36–39.
- 28.Захарова, Ю.А. Совершенствование эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в акушерских стационарах на основе оптимизации эпидемиологического и микробиологического мониторингов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Захарова Юлия Александровна. – Пермь, 2009. – 50 с.
- 29.Зеленина Т.А., Горлинская Е.Е., Ворохобина Н.В. и др. Особенности возбудителей гнойно-некротического процесса у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 82–84.
- 30.Зубрицкий В.Ф., Козлов Ю.А. Инфекционные осложнения в эндопротезировании крупных суставов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 98-103.

- 31.Зуева Л.П. Эпидемиология. Учебник. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2006. – 752 с.
- 32.Зузова А.П. Нозокомиальная пневмония: современные тенденции и проблемы / А.П. Зузова, Р.С. Козлов, С.Б. Якушин // Пульмонология. – 2004. – Т. 06, № 1. – С. 8–10.
- 33.Иванов В.В., Юдин В.А. Хирургические методы повышения безопасности и эффективности выполнения липоабдоминопластик у пациентов с вентральными грыжами // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 32–37.
- 34.Каншин Н.Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоятельностью кишечных швов. – М.: «ПРОФИЛЬ», 2004. – 64 с.
- 35.Карпов О.Э., Ветшев П.С. Роботассистированная хирургия – воплощение инновационных технологий в клиническую практику. Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды / ред. О.Э.Карпова. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 388 с.
- 36.Карпов О.Э., Ветшев П.С., Васильев И.В. и др. Эндоскопические технологии в диагностике и лечении ахалазии кардии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 30-36.
- 37.Карпов О.Э., Максименков А.В., Степанюк И.В. и др. Лапароскопические и роботические технологии в лечении больных раком прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 49-53.
- 38.Карпов О.Э., Ветшев П.С., Левчук А.Л. и др. Становление пациентоориентированной хирургии в многопрофильном федеральном лечебном учреждении // Вестник Национального медико-

- хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 10-14.
39. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В. и др. Интеграция миниинвазивных навигационных технологий в клиническую практику многопрофильного медицинского учреждения // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 25-32.
40. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке. Методические указания / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник, С.И. Ачкасов [и др.]. – М.: НП Русмедикал Групп, 2016. – 28 с.
41. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 11. – С. 16–30.
42. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 284–294.
43. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций / ред. В.И. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 4-9.
44. Конычев А.В. Гнойно-воспалительные заболевания верхней конечности. – СПб.: Невский диалект, 2002. – 352 с.
45. Кудрявцев А.Н., Чижов А.Г. Современные принципы профилактики внутрибольничной инфекции в отделениях реанимации многопрофильного стационара // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 127–133.
46. Кузин А.А. Эпидемиологические и клинико-организационные основы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

- раненым и пострадавшим с тяжелой травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02, 14.01.17 / Кузин Александр Александрович. – Санкт-Петербург, 2014. – 32 с.
47. Кузьмин И.И. Поздние инфекции в эндопротезировании, связанные со стоматологическими вмешательствами : 3-й Международный Конгресс «Современные технологии в травматологии и ортопедии» (Москва, 25-27 октября 2006 г.). – М.: [б. и.], 2006. – 128 с.
48. Кузьмин И.И. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов / И.И. Кузьмин, М.П. Исаева. – Владивосток: Дальнаука, 2006. – 123 с.
49. Левит А.Л., Сидоренко С.В., Яковлев В.П. и др. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ) // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – № 2. – С. 21–24.
50. Луцевич О.Э. Оперативная лапароскопия в лечении разлитого перитонита : Сборник материалов Первого Московского Международного конгресса хирургов. – М.: [б. и.], 1995. – С. 26–27.
51. Любский А.С., Алексеев М.С., Любский А.А. и др. Ошибки и осложнения при оказании медицинской помощи больным с гнойно-воспалительными заболеваниями пальцев и кисти на амбулаторном и стационарном этапах [Электронный ресурс]. – М.: Янус, 2000. – Режим доступа: <http://www.osp.ru/doctore/2000/03/062.htm>. – Дата обращения: 3 декабря 2005 г.
52. Майстренко Д.Н. Результаты аортобедренных артериальных реконструкций в зависимости от гемодинамических условий / Д.Н. Майстренко // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 2. – С. 29–33.
53. Мелешевич А.В. Панариций и флегмона кисти: Учебное пособие. – Гродно: [б. и.], 2002. – 185 с.

- 54.Моисеев А.Ю., Шулутко А.М., Грязнов С.Е. Трансхиатальная эзофагэктомия при раке кардии и пищевода // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 2. – С. 51-53.
- 55.Монисов А.А. Состояние заболеваемости внутрибольничными инфекциями в РФ / А.А. Монисов, Г.Ф. Лазикова, Т.Н. Фролочкина, Г.С. Коршунова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 9–12.
- 56.Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 5-7.
- 57.Мороз В.В., Марченков Ю.В., Кузовлев А.Н. Неинвазивная масочная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. Учебное пособие. – М.: ООО "Реглет", 2013. – 21 с.
- 58.Назаренко Г.И., Шанин Ю.Н. Основы интервенционной медицины // Клиническая патофизиология. – 2012. – № 1-2-3. – С. 184-193.
- 59.Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/>.
- 60.Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико и др. – Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2012. – 84 с.
- 61.Невольских А.А., Бердов Б.А., Титова Л.Н. и др. Факторы прогноза и выживаемость больных резектабельным раком прямой кишки // Колопроктология. – 2009. – № 4. – С. 32–38.
- 62.Нестеров С.Н., Страт А.А., Рогачиков В.В. и др. Хирургическое лечение локализованного и местно-распространенного нематастатического рака предстательной железы: сравнение открытой и робот-ассистированной методик // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 21-26.

63. Нишанов Ф.Н., Отакузиев А.З., Абдуллажонов Б.Р. и др. Малоинвазивные методы хирургической коррекции осложненной остаточной полости после эхинококкэктомии печени // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 59-61.
64. Нишанов Х.Т., Исонтурдиев У.И., Яриев А.Р., Норкулов Н. Выбор хирургической тактики при остром аппендиците // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 6. – С. 38–41.
65. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / ред. А.Г. Чучалин, Б.Р. Гельфанд. – М.: [б. и.], 2009. – 90 с.
66. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / ред. Б.Р. Гельфанд. – М.: МИА (Медицинское информационное агентство), 2016. – 176 с.
67. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – Режим доступа: <http://24.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/147604>.
68. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ.
69. Общая хирургия. В 2 т. Т. 1 / ред. В. Шмитт, В. Хартиг, М.И. Кузин. – М.: Медицина, 1985. – 384 с.
70. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2006. – № 1. – С. 5–7.
71. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Методические рекомендации / ред. В.Д. Федоров, В.Г. Плешков, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 186-192.

- 72.Петрова М.В., Бутров А.В., Бихарри Ш.Д. и др. Мониторинг метаболизма у больных в критических состояниях // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Т. 36, № 2. – С. 8-14.
- 73.Петрова Н.В. Биопленки: этапы формирования, свойства и клинические последствия // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 3. – С. 9-16.
- 74.Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. Сборник сочинений в 8 т. Т. 5, 6. – М.: Медицина, 1979. – 524 с.
- 75.Плахов Р.В. Возможности видеолапароскопических вмешательств в лечении распространенного перитонита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 25 с.
- 76.Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тимербулатов В.М., Лазарева Д.Н. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии. – М.: «Триада-Х», 2003. – 320 с.
- 77.Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 2. – С. 21-8.
- 78.Плоткин Л.Л., Злаказов М.П., Краснопеев А.В. Клиническое значение бактериемии у пациентов после колопроктологических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 1. – С. 49-45.
- 79.Подсвинова И.А., Батурин В.А., Алиева Е.В. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 77-79.
- 80.Покровский В.И. Внутрибольничные инфекции / В.И. Покровский, Н.А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 12–14.

81. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Первый опыт применения метода ПЦР в режиме реального времени для диагностики бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 8. – С. 49-52.
82. Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии / Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 54-58.
83. Попов Д.А., Надточей Е.А., Вострикова Т.Ю. Ускоренная идентификация положительных гемокультур методом MALDI-ToF масс спектрометрии после их краткосрочной инкубации на плотных питательных средах : материалы XXI съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 22-25 ноября 2015 г.). – М.: [б. и.], 2015. – 201 с.
84. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения : Федеральные клинические рекомендации. – М.: [б. и.], 2014. – 42 с.
85. Программа SKAT (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.
86. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Федеральные клинические рекомендации / Биккулова Д.Ш., Заболотский Д.В., Ершова О.Н. и др. Москва: [б. и.], 2014. – 20 с.
87. Проценко Д.Н., Ярощцкий А.И., Яковлев С.В. и др. Протокол лечения нозокомиальной пневмонии: эффективность внедрения // Пульмонология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005. – С. 13-11.
88. Проценко Д.Н., Ярощцкий А.И., Яковлев С.В., Гельфанд Б.Р. и др. Влияние Протокола по антимикробной терапии на частоту и прогноз

- нозокомиальной пневмонии у больных с тяжелой травмой // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 43-40.
89. Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Возможности и ограничения антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 6-13.
90. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 96-112.
91. Решетов И.В., Севрюков Ф.Е., Голубцов А.К. и др. Видеоассистированная резекция щитовидной железы из одностороннего подмышечного доступа // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи". – 2014. – № 3. – С. 15-19.
92. Розберг Е.П., Зубрицкий В.Ф., Козлов Ю.А. и др. Методы профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационного периода // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 67-70.
93. Руднов В.А. Вентилятор-ассоциированная пневмония // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 3. – С. 198–207.
94. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* // Consilium medicum. – 2008. – № 1. – С. 37-43.
95. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/ru/>.

- 96.Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
- 97.Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы // Вестник хирургии. – 1990. – №6. – С. 3–8.
- 98.Сажин А.В., Тягунов А.Е., Нечай Т.В. и др. Диагностика и лечение гнойных осложнений в зоне имплантированного электрокардиостимулятора // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 41-45.
- 99.Салманов А.Г., Толстанов А.К., Мариевски В.Ф. и др. Эпидемиологический надзор за резистентностью к антимикробным препаратам // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 6. – С. 93-101.
100. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы : СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. №58) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/12177989/#friends#ixzz4WaFnlhj1>.
101. Светухин А.М., Земляной А.Б., Блатун Л.М. Особенности инфекционного процесса и тактика антибактериальной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы // Сборник лекций для врачей. «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражения нижних конечностей у больных с сахарным диабетом» / под ред. М.Б. Анциферова. – М.: [б. и.], 2003.
102. Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции – актуальная проблема здравоохранения / Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, В.Т. Соколовский и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 22–25.

103. Семина Н.А. Эпидемиологическое значение дезинфекции и стерилизации в системе мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций. – М., 2003. – С.191-192.
104. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. и др. Особенности эпидемиологии и эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 22-26.
105. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 360 с.
106. Ситников В.Н., Галин В.А., Турбин М.В. и др. Лапароскопическая аппендэктомия // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 5. – С. 23–26.
107. Слесаренко А.С., Фёдоров В.Э., Лисунов А.Ю. Профилактика осложнений при лапароскопическом лечении острого аппендицита : Материалы 11 Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – 2007. – С. 352–354.
108. Служба анестезиологии и реаниматологии Москвы: современное состояние и перспективы развития. Доклад главного внештатного специалиста по анестезиологии и реаниматологии Департамента здравоохранения г.Москвы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.niioz.ru/publications/pub20161102/>.
109. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Богиев К.В. и др. Лапароскопическая аппендэктомия в экстренной хирургии органов брюшной полости // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 20-24.
110. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В. и др. Опыт применения высокотехнологичных операций в хирургическом лечении

- рака прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 49-53.
111. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. – М.: [б. и.], 2012. – 94 с.
112. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. – М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016. – 144 с.
113. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М.: Боргес, 2002. – С. 39-32.
114. Страчунский Л.С., Беденков А.В., Базаров А.С. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 12.
115. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.М. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 856 с.
116. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 273-27.
117. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter*

- spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 266-272.
118. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 254-265.
119. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 280-286.
120. Толстой А.Д., Панов В.П., Красноров В.Б. и др. Парапанкреатит: Этиология, патогенез, диагностика, лечение. – СПб: [б. и.], 2003. – 256 с.
121. Тюрин В.П. Международные рекомендации по антибактериальной терапии инфекционного эндокардита // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, №4. – С. 63-66.
122. Уханов А.П., Байдо С.В., Игнатъев А.И. Результаты применения видеолапароскопических операций у больных острым аппендицитом // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 1. – С. 94.
123. Французов В.Н. Хирургические инфекции – проблема современной медицины // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 51-54.

124. Ханевич М.Д., Бардаков В.Н., Зубрицкий В.Ф. Послеоперационная интраабдоминальная инфекция в неотложной хирургии. – СПб.: «Аграф+», 2009. – 288 с.
125. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева. – М.: [б. и.], 2009. – 89 с.
126. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. – М.: [б. и.], 2015. – 109 с.
127. Хирургия гнойных заболеваний кисти / П.Е. Крайнюков, С.А. Матвеев // Руководство для врачей – учебное пособие. – М.: Планета, 2016. – 272 с.
128. Чадаев А.П. Гнойные заболевания пальцев и кисти / А.П. Чадаев, А.Ц. Буткевич, Г.Г. Савзян. – М.: Геликон, 1996. 148 с.
129. Червяков Ю.В., Смуров С.Ю., Лончакова О.М. Послеоперационные осложнения в хирургии аневризмы брюшной аорты // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, №3. – С. 20-23.
130. Черний В.И. Антибактериальная терапия в медицине критических состояний / В.И. Черний, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова. – Донецк: Новый мир, 2005. – 386 с.
131. Шайхразиева Н.Д., Сабаева Ф.Н. Новый взгляд на эпидемиологическую ситуацию в многопрофильном стационаре // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 120-121.
132. Шалимов А.А. Инфекционный контроль в хирургии / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, А.И. Ткаченко. – Киев: [б. и.], 2001. – 121 с.
133. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб.: Наука, 1995. – 230 с.

134. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их сосуществования на современном этапе // ЖМЭИ. – 2001. – № 2. – С. 94-104.
135. Шевченко Ю.Л., Харнас С.С., Самохвалов А.В. Эволюция методов хирургического лечения эхинококкоза печени // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 49–55.
136. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., и др. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. – М.: Издание РАЕН, 2009. – 273 с.
137. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Грицюк А.А. и др. Локальная антибиотикопрофилактика при эндопротезировании крупных суставов (литературный обзор) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 44-56.
138. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Федотов П.А. и др. Факторы риска возникновения ишемических осложнений при коронарном шунтировании // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2010. – Т. 11, № 6. – С. 58.
139. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Гнойно-септическая кардиохирургия: этапы становления и развития // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 3-9.
140. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. и др. Причины возникновения и особенности течения острого панкреатита после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения // Анналы хирургии. – 2012. – № 3. – С. 26–30.
141. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Зубрицкий В.Ф. и др. Необходимо ли дренирование брюшной полости при перитоните. Новый взгляд на старую проблему // Вестник Национального медико-

- хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 11-14.
142. Шевченко Ю.Л., Тюрин В.П., Попов Л.В. и др. Даптомицин при инфекционном эндокардите: результаты многоцентрового исследования // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 328-332.
143. Шуркалин Б.К., Воленко А.В., Титков Б.Е. Послеоперационные осложнения в хирургии толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 60-62.
144. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 65, № 5-6. – С. 32-42.
145. Ahlering T.E., Woo D., Eichel L. et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes // Journal of the Urology. – 2004. – V. 63, № 5. – P. 819–822.
146. Akhloufi H., Streefkerk R. H., Melles D. C. et al. Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2015. – V. 34, № 8. – P. 1631–1637.
147. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Primary Total Hip and Total Knee Arthroplasty Projections to 2030. – Rosemont,IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1998.
148. Antibiotic prophylaxis for surgery. Treatment Guidelines. The Medical Letter. – 2006. – V. 4, № 52. – P. 83-88.
149. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Global Report on surveillance 2014. – Mode of access: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. – Date of access: April 2014.

150. Antworth A., Collins C.D., Kunapuli A. et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia // *Pharmacotherapy*. – 2013. – № 33. – P. 37–43.
151. Apisarnthanarak A., Danchaivijitr S., Khawcharoenporn T. et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand / *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – V. 42, № 6. – P. 775-768.
152. ARDB–Antibiotic Resistance Genes Database [Electronic resource]. – Mode of access: <http://arbd.cbcb.umd.edu/>.
153. Askew J. Survey of the current surgical treatment of gallstones in Queensland // *The Australian and New Zealand journal of surgery*. – 2006. – №76. – P. 536.
154. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial prescribing practice in Australian hospitals: results of the 2014 National Antimicrobial Prescribing Survey. – Sydney, 2015.
155. Avdic E., Cushinotto L.A., Hughes A.H. et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – V. 54, № 158. P. 1–7.
156. Bagnall N.M., Vig S., Trivedi P. Surgical-site infection // *Surgery*. – 2009. – V. 27, № 4. – P. 26-30.
157. Banerjee R., Teng C.B., Cunningham S.A. et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – V. 61, № 10. – P. 71–80.
158. Bansal E., Garg A. et al. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers // *Indian Journal of Microbiology*. – 2008. – V. 51, № 2. – P. 204-208.

159. Bantar C., Sartori B., Vesco E. et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – V. 37, № 2. – P. 186-180.
160. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – V. 62, № 10. – P. 51-77.
161. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – V. 57, № 4. – P. 22-121.
162. Bassetti M., Merelli M., Ansaldi F. et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study // *PLoS One*. – 2015. – V. 10, № 5.
163. Bauer K.A., West J.E., Balada-Llasat J.M. et al. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – V. 51, № 10. – P. 74–80.
164. Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S. et al. Influx of Extended-Spectrum β -Lactamase – Producing Enterobacteriaceae into the Hospital // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – V. 42, № 7. – P. 925-934.
165. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality // *Acad Emerg Med*. – 1999. – V. 6, № 1. – P. 24-38.
166. Berild D., Ringertz S.H., Aabyholm G., Lelek M., Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses

- and bacterial findings // *Int J Antimicrob Agents*. – 2002. – V. 20, № 5, P. 33-38.
167. Bertone S.A., Fisher M.C., Mortensen J.E. Quantitative skin cultures at potential catheter sites in neonates // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 1994. – № 15. – P. 315-318.
168. Bhalla A., Aron D.C., Donskey C.J. Staphylococcus aureus intestinal colonization is associated with increased frequency of S. aureus on skin of hospitalized patients // *BMC Infectious Diseases*. – 2007. – №7. – P. 5-10.
169. Bircher M.D. Antibiotic-laden cement tubes in the treatment of bone and soft-tissue infection / M.D. Bircher, J.S. Hopkins // *Injury*. – 1985. – V. 16, № 9. – P. 607–609.
170. Blot S., Vandewoude K., Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving Acinetobacter baumannii in critically ill patients: a matched cohort study // *Intensive Care Med*. – 2003. – № 3. – P. 15-47.
171. Blot S.I., Rodriguez A., Sole-Violan J. et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia // *Crit Care Med*. – 2007. – № 35, P. 9-14.
172. Bodmann K.F., Lorenz J., Bauer T.T. et al. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis and treatment // *Chemother J*. – 2003. – V.12, № 2. – P. 33–44.
173. Bonnal C., Baune B., Mion M. et al. Bacteriuria in a geriatric hospital: impact of an antibiotic improvement program // *J Am Med Dir Assoc*. – 2008. – V. 9, № 60. – P. 5–9.
174. Bonten M.J.M. et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant Enterococci // *Lancet*. – 1996. – № 348. – P. 1615-1619.
175. Borde J.P., Batin N., Rieg S. et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting Staphylococcus aureus blood stream infections

- at a 200-bed community hospital // *Infection*. – 2014. – V. 42, № 71. – P. 3–9.
176. Borer A., Saidel-Odes L., Riesenber K. et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2009. – № 10. – P. 26-97.
177. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis*. – 2009. – № 48. – P. 1-12.
178. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin D.K. et al. Progress-Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013.
179. Boyce J.M. et al. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Possible infection control implications // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 1997. – № 18. – P. 622-627.
180. Bruno-Murtha L.A., Bruschi J., Bor D., Li W., Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. – 2005. – V. 26, № 1. – P. 81-87.
181. Bryan C.S. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection / C.S. Bryan, K.L. Reynolds // *J. Urol*. – 1984. – № 132. – P. 494–498.
182. Buising K.L., Thursky K.A., Robertson M.B. et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting / *J Antimicrob Chemother*. – 2008. – V. 62, № 60. – P. 8–16.
183. Butler A.M., Olsen M.A., Merz L.R. et al. Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2010. – № 1. – P. 28-35.
184. Capelastegui A., Espana P.P., Quintana J.M. et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the

- management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study // *Clin Infect Dis.* – 2004. – № 39. – P. 63-955.
185. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* associated with a long-term care facility, West Virginia, 2009-2011 // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2011. – V. 60, № 41. – P. 1420-1418.
186. Carlet J., Dumay M.F., Gottot S. et al. Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit // *Arnette Ed Paris.* – 1994. – P. 41–53.
187. Carling P., Fung T., Killion A., Terrin N., Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2003. – № 24. – P. 699–706.
188. Carling P.C., Parry M.F., Bruno-Murtha L.A., Dick B. Improving environmental hygiene in 27 intensive care units to decrease multidrug-resistant bacterial transmission // *Crit Care Med.* – 2010. – № 38. – P. 1054–9.
189. Carmeli Y. Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In: *Role of Ertapenem in the Era of Antimicrobial Resistance [newsletter].* – Available at: www.invanz.co.il/secure/downloads/IVZ_Carmeli_NL_2006_W-226364-L.pdf. – Date of access: 7 April 2008.
190. Carmeli Y., Lidji S.K., Shabtai E., Navon-Venezia S., Schwaber M.J. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 2011. – V. 70, № 3. – P. 367–372.
191. Carratala J., Garcia-Vidal C., Ortega L. et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial // *Arch Intern Med.* – 2012. – № 172. – P. 922–8.

192. Casewell M.W. The role of hands in nosocomial gram-negative infection / In H.I. Maibach, R. Aly et al. // Skin microbiology relevance to clinical infection. – New York: Springer-Verlag, 1981. – P. 192-202.
193. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. – Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. – 2014. – Mode of access: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
194. Charbonneau P., Parienti J., Thibon P. et al. Fluoroquinilone use and methicillin-resistant *S. aureus* isolation rates in hospitalized patient: a quasi experimental study // Clin Infect Dis. – 2006. – № 42. – P. 778-84.
195. Cheng A.C., Cairns K.A., Jenney A.W. Does antimicrobial stewardship impact on rates of *Clostridium difficile*? : Paper presented at The Scientific Meeting of the Australasian Society for Infectious Diseases, (Adelaide, AU, 26–29 Mar 2014).
196. Chiang H.Y., Perencevich E.N., Nair R., Nelson R.E., Samore M., Schweizer M.L. et al. Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in the United States // Systematic Literature Review and Meta-Analysis. – 2017. – Volume 38, Issue 2. – P. 203-215.
197. Chiu F.Y., Chen C.M., Lin C.F., Lo W.H. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees // J Bone Joint Surg Am. – 2002. – № 84. – P. 759 -62.
198. Coffin S.E., Klompas M., Classen D. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2008. – № 29. – P. 31–40.
199. Combes P., Fauvage B., Oleyer C. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, a prospective randomized evaluation of the Stericath closed suctioning system // Intensive Care Med. – 2000. – № 26. – P. 878–882.

200. Cook P.P., Catrou P.G., Christie J.D., Young P.D., Polk R.E. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – V. 53, № 5. – P. 859-853.
201. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 36, № 1. – P. 59-53.
202. Cusini A., Rampini S.K., Bansal V., Ledergerber B., Kuster S.P., Ruef C., Weber R. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey // *PLoS One.* – 2010. – V. 5, № 11. – P. 140-11.
203. D’Ancona G., Baillet R., Poirier B. et al. Determinants of Gastrointestinal Complication in Cardiac Surgery // *Tex Heart Inst J.* – 2003 – V. 30, № 4. – P. 280–285.
204. Davey P., Brown E., Charani E. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 4. – CD003543.
205. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2010. – № 74. – P. 417–433.
206. Davies S.W., Efird J.T., Guidry C.A., Hranjec T., Metzger R., Swenson B.R., Sawyer R.G. Characteristics of surgical patients receiving inappropriate empiric antimicrobial therapy // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – V. 77, № 4. – P. 546-54.
207. Dellinger R.P., Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Critical Care Medicine.* – 2017. – Mode of access:

http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving_Sepsis_Campaign___International.96723.aspx.

208. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – № 44. P. 159–177.
209. Dellit T.H., Chan J.D., Skerrett S.J., Nathens A.B. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2008. – № 29. – P. 525–33.
210. Di Pentima M.C., Chan S., Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital // *Pediatrics.* – 2011. – № 128. – P. 1062–70.
211. DiazGranados C.A. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes // *Am J Infect Control.* – 2012. – № 40. – P. 526–9.
212. Dimopoulos G., Falagas M.E. Gram-negative bacilli: resistance issues // *Eur Infect Dis.* – 2007. – № 1. – P. 49-51.
213. Donlan R.M. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process // *Clin. Inf. Dis.* — 2001. — V. 33, № 8. — P. 1387–1392.
214. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients // *N Engl J Med.* – 2000. – № 343. – P. 1925-32.
215. Duncan C.P., Masri B.A. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement // *Instr Course Lect.* – 1995. – № 44. – P. 305-13.
216. Eber M.R., Laxminarayan R., Perencevich E.N. et al. Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumoniae // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – V. 170, № 4. – P. 347-353.

217. Edwards F.H., Engelman R.M., Houck P., Shahian D.M., Bridges C.R. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – № 81. – P. 397–40.
218. Ehrenkranz N.J., Alfonso B.C. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 1991. – № 12. – P. 654-662.
219. El-Ashmony S.M.A. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use: A Cross Sectional Study // *Life Science Journal.* – 2013. – V. 10, № 3. – P. 216-222.
220. Elligsen M., Walker S.A., Pinto R. et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2012. – № 33. – P. 354–61.
221. Engesaeter L.B., Lie S.A., Espehaug B., Furnes O., Vollset S.E., Havelin L.I. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register // *Acta Orthop Scand.* – 2003. – № 74. – P. 644-51.
222. Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C. et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents // *N Engl J Med.* – 1998. – № 338. – P. 232–8.
223. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program // *Crit Care Med.* – 2014. – V. 42, № 8. – P. 1749-55.
224. Feucht C.L., Rice L.B. An interventional program to improve antibiotic use // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – V. 37, № 5. – P. 651-646.
225. Ficarra V., Novara G., Fracalanza S. et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic

- radical prostatectomy in one European institution // *BJU Int.* – 2009. – V. 104, № 3. – P. 534–539.
226. Filice G.A., Drekonja D.M., Thurn J.R. et al. Use of a computer decision support system and antimicrobial therapy appropriateness // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2013. – № 34. – P. 558–65.
227. Fine M.J., Stone R.A., Lave J.R. et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial // *Am J Med.* – 2003. – № 115. – P. 343–51.
228. Fishman N. Antimicrobial stewardship // *Am J Med.* – 2006. – № 119, Suppl 1. – P. 53-61.
229. Forrest G.N., Roghmann M.C., Toombs L.S. et al. Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization for hospital-acquired enterococcal bacteremia: delivering earlier effective antimicrobial therapy // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – № 52. – P. 3558–63.
230. Fridkin S.K., Lawton R., Edwards J.R. et al. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci // *Emerg Infect Dis.* – 2002. – № 8. – P. 702–7.
231. Galkin D.V., Golub A.V., Stratchounski L.S. Antimicrobial agents usage in surgical departments: News from Russia : Proceedings of the 46th ICAAC. – 2006. – San-Francisco, USA. – K-1419.
232. Geissler A., Gerbeuax P., Granier I., Blanc P., Facon K., Durand-Gasselien J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs // *Intensive Care Med.* – 2003. – V. 29, №1. – P. 54-49.
233. Ghosh S., Roberts N., Firmin R.K. et al. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2002. – V. 21. – P. 411–416.

234. Gloor B. Pancreatic sepsis: prevention and therapy // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2002. – V. 16, № 3. – P. 379–390.
235. Glowacki R.C., Schwartz D.N., Itokazu G.S., Wisniewski M.F., Kieszkowski P., Weinstein R.A. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 37, № 1. – P. 64-59.
236. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P. et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership // *JAMA*. – 1996. – № 275. – P. 234–40.
237. Gollwitzer H., Ibrahim K., Meyer H., Mittelmeier W., Busch R., Stemberger A. Antibacterial poly (D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology // *J Antimicrob Chemother.* – 2003. – № 51. – P. 585-91.
238. Goodman E.R., Platt R., Bass R., Onderdonk A.B., Yokoe D.S., Huang S.S. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on surfaces in intensive care unit rooms // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2008. – № 29. – P. 593–9.
239. Grabsch E.A. et al. Risk of environmental and healthcare worker contamination with vancomycin-resistant enterococci during outpatient procedures and hemodialysis // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2006. – № 27. – P. 287-293.
240. Grayson M.L. et al. Significant reductions in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out // *Medical Journal of Australia*. – 2008. – № 188. – P. 633-640.

241. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. – Publication date: November 2016. – Mode of access: <http://www.who.int/gpsc/ipc-components-guidelines/en/>.
242. Guilbart M., Zogheib E., Ntoubas A., Rebibo L., Régimbeau J.M., Mahjoub Y., Dupont H. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study // *British Journal of Anaesthesia* / – 2016. – V. 117, № 1. – P. 66–72.
243. Hamilton W.G., McAuley J. Sepsis: Etiology, Prophylaxis, and Diagnosis / In: J.J. Callaghan et al. // *The Adult Hip*, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Phil. – 2007. – № 2. – P. 1257–70.
244. Hanssen A.D., Rand J.A., Osmon D.R. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement // *Clin Orthop Relat Res.* – 1994. – № 309. – P. 44-55.
245. Hauck L.D., Adler L.M., Mulla Z.D. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia // *Ann Epidemiol.* – 2004. – № 14. – P. 669–75.
246. Hayden M.K. et al. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients environment // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2008. – № 29. – P. 149-154.
247. Hermsen E.D., VanSchooneveld T.C., Sayles H., Rupp M.E. Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2012. – № 33. – P. 412–5.
248. Hilburn J. et al. Use of alcohol hand sanitizer as an infection control strategy in an acute care facility // *American Journal of Infection Control.* – 2003. – № 31. – P. 109-116.

249. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Am J Infect Control.* – 2008. – № 36. – P. 309-32.
250. Huang A.M., Newton D., Kunapuli A. et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia // *Clin Infect Dis.* – 2013. – № 57. – P. 1237–45.
251. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G., Schaiff R., Fraser V.J., Kollef M.H. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia // *Crit Care Med.* – 2001. – № 29. – P. 1109–15.
252. Infectious Diseases Society of American (IDSA). – Mode of access: [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Antimicrobial_Resistance/10x20/Images/Bad%20Bugs%20no%20Drugs.pdf#search=%22No bugs no drugs%22](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Antimicrobial_Resistance/10x20/Images/Bad%20Bugs%20no%20Drugs.pdf#search=%22No%20bugs%20no%20drugs%22). – Date of access: October 2012.
253. Jenkins T.C., Sabel A.Z., Sarcone E.E., Price C.S., Hehler P.S., Burman W.J. Skin and soft – tissue infection requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – V. 51, № 8. – P. 895-903.
254. Jenkins T.C., Knepper B.C., Sabel A.L. et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess // *Arch Intern Med.* – 2011. – № 171. – P. 1072–9.
255. Jesus E.C., Karliczek A., Matos D. et al. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – V. 18, № 4. – CD002100.
256. Johnson J., Badal R., Hoban D., Johnson B., Bouchillon S., Stevens T., Hsiung A., Dowzicky M. Tigecycline in vitro activity against in-patient and out-patient pathogens collected from centers in Europe : Programs and

- Abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Nice, France, 2006.
257. Johnson P.D. et al. Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection // *Medical Journal of Australia*. – 2005. – № 183. – P. 509-514.
258. Josefsson G., Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips // *Clin Orthop Relat Res*. – 1993. – № 292. – P. 210-4.
259. Justinger C., Moussavian M.R., Schlueter C. et al. Antibacterial [corrected] coating of abdominal closure sutures and wound infection // *Surgery*. – 2009. – № 145. – P. 330-4.
260. Karlowsky J.A., Sahn D.F. Antibiotic resistance-is resistance detected by surveillance relevant to predicting resistance in the clinical setting? // *Curr. Opin. Pharmacol*. – 2002. – V. 2, №5. – P. 487–92.
261. Kaushal R., Shojania K.G., Bates D.W. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review // *Arch Intern Med*. – 2003. – № 163. – P. 1409–16.
262. Khan R., Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital // *J. Hosp. Infect*. – 2003. – V. 54, № 2. – P. 108-104.
263. Kirby J.P., Mazuski J.E. Prevention of surgical site infection // *Surg Clin N Am*. – 2009. – № 89. – P. 365-89.
264. Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L. et al. The impact surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 1999. – № 20. – P. 725-30.

265. Klessen C., Rogalla P., Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI // *Eur. Radiol.* – 2007. – V. 17. – P. 379–389.
266. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – № 134. – P. 298–314.
267. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit Care Med.* – 2006. – V. 34, № 6. – P. 1589-96.
268. Kuti J.L., Le T.H., Nightingale C.H., Nicolau D.P., Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2002. – V. 59, № 22. – P. 2215-2209.
269. Kwon K.T., Oh W.S., Song J.H., Chang H.H., Jung S.I., Kim S.W. et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia // *J Antimicrob Chemother.* – 2007. – V. 59, № 3. – P. 525-530.
270. Landgren F.T., Harvey K.J., Mashford M.L., Moulds R.F., Guthrie B., Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing // *Med J Aust.* – 1988. – № 149. – P. 595–9.
271. Langelotz C. «Fast-track»-rehabilitation in surgery, a multimodal concept / C. Langelotz, C. Spies, J.M. Müller, W. Schwenk // *Acta Chir Belg.* – 2005. – V. 105, № 6. – P. 555–559.
272. Larson E.L., McGinley K.J., Foglia A.R. et al. Composition and antimicrobial resistance of skin flora in hospitalized and healthy adults // *Journal of Clinical Microbiology.* – 1986. – № 23. – P. 604-608.
273. Larson E.L., Early E., Cloonan P. et al. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections // *Behavioral Medicine.* – 2000. – № 26. – P. 14-22.

274. Larson E.L., Cronquist B.A., Whittier S. et al. Differences in skin flora between inpatients and chronically ill patients // *Heart & Lung*. – 2000. – № 29. – P. 298-305.
275. Laxminarayan R., Klugman K.P. Communicating trends in resistance using a drug resistance index // *B.M.J.* – 2011. – Mode of access: doi:10.1136/bmjopen-2011-000135.
276. Le T.A. et al. Reduction in surgical site infections in neurosurgical patients associated with a bedside hand hygiene program in Vietnam // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2007. – № 8. – P. 583-588.
277. Lee E.S., Kim S.H., Kim J.S. Effects of a closed endotracheal suction system on oxygen saturation, ventilator-associated pneumonia, and nursing efficacy // *Taehan Kanho Hakhoe Chi*. – 2004. – V. 34, № 7. – P. 1315–25.
278. Lewis G.J., Fang X., Gooch M., Cook P.P. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2012. – № 33. – P. 368–73.
279. Lewis K. Persister cells / K. Lewis // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2010. – V. 64. – P. 357–372.
280. Lewis R.T., Goodall R.G., Marien B. et al. Simple elective cholecystectomy: to drain or not // *Am J Surg*. – 1990. – № 159. – P. 241-245.
281. Lissovoy G., Fraeman K., Hutchins V. et al. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs // *Am J Infect Control*. – 2009. – № 37. – P. 387-97.
282. Lorente L., Lecuona M., García C. et al. Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system // *Crit. Care Med*. – 2005. – № 33. – P. 115–119.
283. Lucke M., Schmidmaier G., Sadoni S., Wildemann B., Schiller R., Haas N.P., Raschke M. Gentamicin coating of metallic implants reduces implant-related osteomyelitis in rats // *Bone*. – 2003. – № 32. – P. 521 -31.

284. Lutters M., Harbarth S., Janssens J.P., Freudiger H., Herrmann F., Michel J.P., Vogt N. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital // *J Am Geriatr Soc.* – 2004. – V. 52, № 1. – P. 112-6.
285. MacDonald A. et al. Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotic costs // *Journal of Hospital Infection.* – 2004. – № 56. – P. 56-63.
286. Mach R., Vlcek J., Prusova M., Batka P., Rysavy V., Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital // *Pharm. World Sci.* – 2007. – V. 29, № 5. – P. 572-565.
287. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Infect Control Hosp. Epidemiol.* – 1999. – № 20. – P. 247–280.
288. Marchaim D., Navon-Venezia S., Schwaber M.J., Carmeli Y. Isolation of Imipenem-Resistant Enterobacter Species: Emergence of KPC-2 Carbapenemase, Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2008. – V. 52, № 4. – P. 1413-18.
289. Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., Wong C.J., Vandervoort M.K., Feagan B.G. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin // *JAMA.* – 2000. – № 283. – P. 749–55.
290. Martin C., Ofotokun I., Rapp R., Empey K., Armitstead J., Pomeroy C. et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – V. 62, № 7. – P. 738-732.

291. Masterton R.G. Surveillance studies: how can they help the management of infection? // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – V.46, Top. T2. – P. 53–58.
292. Matlow A.G. Attitudes and beliefs, not just knowledge, influence the effectiveness of environmental cleaning by environmental service workers // *Am J Infect Control.* – 2012. – № 40. – P. 260–2.
293. Mauldin P.D., Salgado C.D., Hansen I.S., Durup D.T., Bosso J.A. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – V. 54, № 1. – P. 115-109.
294. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use // *Rev. Infect. Dis.* – 1983. – № 5. – P. 1033–48.
295. McGregor J.C., Weekes E., Forrest G.N. et al. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial // *J Am Med Inform Assoc.* – 2006. – № 13. – P. 378–84.
296. Memish Z.A., Oni G.A., Djazmati W. et al. A randomized trial to compare the effects of a heat and moisture exchanger with a heated humidifying system on the occurrence rate of ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Infect. Control.* – 2001. – № 29. – P. 301–305.
297. Menon M., Tewari A., Baize B. et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience // *Urology.* – 2002. – V. 60, № 5. – P. 864–868.
298. Merme L.A. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters / L.A. Mermel, R.D. McCormick, S.R. Springman, D.G. Maki // *Am. J. Med.* – 1991. – № 9. – P. 197–205.

299. Metjian T.A., Prasad P.A., Kogon A., Coffin S.E., Zaoutis T.E. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital // *Pediatr Infect Dis J.* – 2008. – № 27. – P. 106–11.
300. Meyer E., Schwab F., Gastmeier P. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units) // *J Hosp Infect.* – 2006. – № 64. – P. 238-43.
301. Montero J.G., Lerma F.Á., Gallego P.R., Martínez M.P. et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU “Zero Resistance” program // *Crit Care.* – 2015. – V. 19, № 1. – P. 114.
302. Mullett C.J., Evans R.S., Christenson J.C., Dean J.M. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program // *Pediatrics.* – 2001. – № 5. – P. 108–75.
303. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004 // *Am J Infect Control.* – 2004. – № 32. – P. 470-85.
304. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., Danziger L.H., Karam G., Quinn J.P. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 885-8.
305. Newland J.G., Stach L.M., DeLurgio S.A. et al. Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital // *J Pediatr Infect Dis.* – 2012. – № 1. – P. 179–86.
306. Newman R.E., Hedican E.B., Herigon J.C., Williams D.D., Williams A.R., Newland J.G. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia // *Pediatrics.* – 2012. – № 129. – P. 597–604.

307. NHMRC (2010) Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare // Commonwealth of Australia. – Mode of access: <http://www.nhmrc.gov.au>.
308. O'Connor K.A., Kingston M., O'Donovan M., Cryan B., Twomey C., O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhea // *Q. J. Med.* – 2004. – V. 97, № 7. – P. 429-423.
309. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Dellinger E.P. et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. – 2011. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/HICPAC/BSI/BSI-guidelines-2011.html>.
310. Ostrowsky B., Sharma S., DeFino M. et al. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2013. – № 34. – P. 566–72.
311. Pakyz A.L., Oinonen M., Polk R.E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. – № 53. – P. 1983–6.
312. Parta M., Goebel M., Thomas J., Matloobi M., Stager C., Musher D.M. Impact of an assay that enables rapid determination of *Staphylococcus* species and their drug susceptibility on the treatment of patients with positive blood culture results // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2010. – № 31. – P. 1043–8.
313. Patel J., Esterly J.S., Scheetz M.H., Bolon M.K., Postelnick M.J. Effective use of a clinical decision-support system to advance antimicrobial stewardship // *Am J Health Syst Pharm.* – 2012. – № 69. – P. 1543–4.
314. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy // *Clin Infect Dis.* – 2004. – № 38, Suppl. 4. – P. 341–5.
315. Paul M., Andreassen S., Tacconelli E. et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system:

- cluster randomized trial // *J Antimicrob Chemother.* – 2006. – № 58. – P. 1238–45.
316. Perez K.K., Olsen R.J., Musick W.L. et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs // *Arch Pathol Lab Med.* – 2013. – № 137. – P. 1247–54.
317. Pestotnik S.L., Classen D.C., Evans R.S., Burke J.P. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes // *Ann Intern Med.* – 1996. – № 124. – P. 884–90.
318. Petrowsky P., Demartines N., Rousson V. et al. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg.* – 2004. – P. 1074-1085.
319. Philmon C., Smith T., Williamson S., Goodman E. Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2006. – V. 27, № 3. – P. 244-239.
320. Pittet D., Hugonnet S., Harbarth S. et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene // *Lancet.* – 2000. – № 356. – P. 1307-1312.
321. Pittet D., Sax H., Hugonnet S. et al. Cost implications of successful hand hygiene promotion // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2004. – № 25. – P. 264-266.
322. Pogue J.M., Mynatt R.P., Marchaim D. et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2014. – № 35. – P. 132–8.
323. Pop-Vicas A.E., D'Agata E.M.C. The Rising Influx of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli into a Tertiary Care Hospital // *Clin Infect Dis.* – 2005. – V. 40, № 12. – P. 1792-1798.

324. Quale J., Landman D., Saurina G. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci // *Clin Infect Dis.* – 1996. – № 23. – № 1020-5.
325. Rahal J.J., Urban C., Horn D. et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella* // *JAMA.* – 1998. – № 280. – P. 1233-7.
326. Rello J., Sonora R., Jubert P. et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – № 154. – P. 111–115.
327. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE // *J. Infect. Dis.* – 2009. – № 197. – P. 1079-81.
328. Richards M. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States // *Crit. Care Med.* – 1999. – № 27. – P. 887–892.
329. Riedl C.R., Plas E., Hübner W.A. et al. Bacterial colonization of ureteral stents // *Eur Urol.* – 1999. – V. 36, № 1. – P. 53–9.
330. Riggs M.M. et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – № 45. – P. 992-998.
331. Romling U. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies / U. Romling, C. Balsalobre // *J. Intern. Med.* – 2012. – V. 272. – P. 541–561.
332. Rosenthal V.D., Guzman S., Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina // *American Journal of Infection Control.* – 2005. – № 33. – P. 392-397.
333. Ruttimann S., Keck B., Hartmeier C., Maetzel A., Bucher H.C. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a

- medical department of a university-affiliated teaching hospital // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – V. 38, № 3. – P. 356-348.
334. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida* // *Ann Intern Med.* – 2002. – № 136. – P. 834-44.
335. Saito N., Suzuki T., Sugito M. et al. Bladder-sparing extended resection of locally advanced rectal cancer involving the prostate and seminal vesicles // *Surgery Today.* – 2007. – № 37. – P. 845–852.
336. Saizy-Callaert S., Causse R., Furhman C., Le Paih M.F., Thebault A., Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital // *J. Hosp. Infect.* – 2003. – V. 53, № 3. – P. 182-177.
337. Samore M.H. et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea // *American Journal of Medicine.* – 1996. – № 100. – P. 32-40.
338. Sanderson P.J., Weissler S. Recovery of coliforms from the hands of nurses and patients: activities leading to contamination // *Journal of Hospital Infection.* – 1992. – № 21. – P. 85-93.
339. Sanford M.D. et al. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical Infectious Diseases.* – 1994. – № 19. – P. 1123 -1128.
340. Schuchat A., Hilger T., Zell E. et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – V. 7, № 1. – P. 92–99.
341. Schwenk W. «Fast-track» rehabilitation after rectal cancer resection / W. Schwenk, J. Neudecker, W. Raue, O. Haase, J.M. Müller // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2006. – Sep. – V. 21, № 6. – P. 547–553.
342. Shah P.M. Parenteral carbapenems // *Clin Microbiol Infect.* – 2008. – V. 14, suppl 1. – P. 175–180.

343. Shurland S., Zhan M., Bradham D.D. et al. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2007. – V. 28, № 3. – P. 273-9.
344. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings // *Am J Infect Control.* – 2007. – V. 35. – P. 165–93.
345. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings // *Am J Infect Control.* – 2007. – № 35. – P. 65–164.
346. Smuth E.T., McIlvenny G., Enstone J.E. et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: overview of results // *J Hosp Infect.* – 2008. – № 69. – P. 230-48.
347. South M., Royle J., Starr M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing // *Med J Aust.* – 2003. – V. 178, № 5. – P. 207-9.
348. Springer B.D., Lee G.C., Osmon D., Haidukewych G.J., Hanssen A.D., Jacofsky D.J. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty // *Clin Orthop Relat Res.* – 2004. – № 427. – P. 47 -51.
349. Stark R.P. Bacteriuria in the catheterized patient / R.P. Stark, D.G. Maki // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – № 311. – P. 560–564.
350. Stromberg B.V. Hand infections in the elderly / B.V. Stromberg // *South. Med. J.* – 1985. – V. 78, № 2. – P. 157–158.
351. Sun F. Biofilm-Associated Infections Antibiotic Resistance and Novel Therapeutic Strategies / F. Sun [et al.] // *Future Microbiol.* – 2013. – V. 8, № 7. – P. 877–886.
352. Surgical site infections surveillance in England [Electronic resource]. – 2004. – № 20. – 14 p. – CDR Weekly.

353. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Critical Care Medicine*. – 2017. – V. 45, Issue 3. – P. 486–552.
354. Tam V.H., Rogers C.A., Chang K.T. et al. Impact of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2010. – V. 54, № 9. – P. 3717-22.
355. Tenke P., Kovacs B., Bjerklund Johansen T.E., Matsumoto T., Tambyah P.A., Naber K.G. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infection // *Int J Antimicrob Agents*. – 2008. – № 31. – P. 68–78.
356. Tentino J.R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists // *Clin Infect Dis*. – 2003. – V. 36, № 9. – P. 1157–61.
357. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2005. – № 53. – P. 256-71.
358. Urbach D.R., Kennedy E.D., Cohen M.M. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg*. – 1999. – № 229. – P. 174-180.
359. van Kasteren M.E., Mannien J., Kullberg B.J. et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis // *J Antimicrob Chemother*. – 2005. – № 56. – P. 1094–102.
360. Veenstra D.L. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection / D.L. Veenstra, S. Saint, S.D. Sullivan // *JAMA*. – 1999. – № 282. – P. 554–260.
361. Vernon M.O. et al. Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit: the effectiveness of source control to reduce the

- bioburden of vancomycin-resistant enterococci // Archives of Internal Medicine. – 2006. – № 166. – P. 306-312.
362. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. – 2009. – V. 302, № 21. – P. 2323-9.
363. von Gunten V., Amos V., Sidler A.L., Beney J., Troillet N., Reymond J.P. Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: a pilot study // Pharm. World Sci.. – 2003. – V. 25, № 2. – P. 55-52.
364. Wagner B., Filice G.A., Drekonja D. et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. – № 35. – P.1209–28.
365. Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens // Chest. – 1999. – № 115. – P. 34-41.
366. Webster J., Faoagali J.L., Cartwright D. Elimination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit after hand washing with triclosan // Journal of Paediatrics and Child Health. – 1994. – № 30. – P. 59-64.
367. Wenzel R.P., Edmond M.B. Managing antibiotic resistance // N. Engl. J. Med. – 2000. –№ 343. – P. 1961–3.
368. White A.C.Jr., Atmar R.L., Wilson J., Cate T.R., Stager C.E., Greenberg S.B. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes // Clin Infect Dis. – 1997. – № 25. – P. 230–9.
369. Worrall C.L., Anger B.P., Simpson K.N., Leon S.M. Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients // J Trauma. – 2010. – № 68. – P. 382–6.

370. Yeo C.L., Chan D.S., Earnest A. et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2012. – № 31. – P. 583–90.
371. Yong M.K., Buising K.L., Cheng A.C. et al. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system // *J Antimicrob Chemother.* – 2010. – V. 65, № 5. – P. 1062–9.
372. Yox S., Scudder L. Too Many Antibiotics! Patients and Prescribers Speak Up. – Mode of access: <http://www.medscape.com/features/slideshow/public/antibiotic-misuse#1>. – Date of access: 27.06.2014
373. Zabarsky T.F., Sethi A.K., Donskey C.J. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention // *Am J Infect Control.* – 2008. – № 36. – P. 476–80.