

На правах рукописи

Насер Надежда Рамезовна

ПРИНЦИПЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В
МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

14.01.17 - Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Шляпников Сергей Алексеевич**

Официальные оппоненты:

Бубнова Наталья Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хачатрян Нана Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Левчик Евгений Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии ГБУЗ «СОКП госпиталь для ветеранов войн» г. Екатеринбург.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 201_ г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.086.07 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, дом 41.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47 и на сайте www.szgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 201_ года.

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук, доцент

Горбунов Георгий Николаевич.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Вопросы оптимизации антибактериальной терапии при различных видах хирургических инфекций не теряют своей актуальности, несмотря на существенный прогресс в медицине (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., 2012; Руднов В.А., 2011). В первую очередь, оптимизация эмпирической антибактериальной терапии заключается в клиническом аспекте - максимальном приближении её к этиотропной, то есть соответствующей конкретному возбудителю. Причиной, приводящей к применению не адекватного антибиотика, неактивного в отношении возбудителя, все чаще становится выявление устойчивости микробов к антимикробным средствам – антибиотикорезистентности (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., 2012, Козлов Р.С., 2011). Под понятием неадекватной антибактериальной терапии подразумевается: назначение антибиотика, неактивного в отношении потенциального возбудителя, применение антибиотика в несоответствующей дозе, режиме введения, несоответствующая продолжительность лечения. Нерациональное или неоптимальное применение подразумевает также применение антимикробных средств без показаний, без учета принципа разумной достаточности и т.д. (Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., 2007).

Следствием неадекватной антибактериальной терапии является ухудшение результатов лечения, более высокие показатели летальности (Kollef M.H., 1999, 2000, 2003, 2006; Harbarth S., 2003; Kumar A., Ellis P., Arabi Y. 2009; Teixeira P.J., 2007; Piskin N., 2012). Следует отметить, что при осложненных формах хирургических интраабдоминальных инфекций, иначе говоря - перитоните, самом частом и опасном осложнении острых хирургических заболеваний и повреждений внутренних органов брюшной полости, летальность достигает 40% (от 20% при вторичном и до 70% при третичном перитонитах) (Wittmann, D. H., 1998).

Нерациональным применением антибактериальных средств обусловлено усугубление проблемы роста антибиотикорезистентности госпитальных возбудителей (Всемирная организация здравоохранения, 2011; Козлов Р.С., 2011). Рост уровня

антибиотикорезистентности, в свою очередь повышает риск неэффективности традиционно применяемых схем эмпирической антибактериальной терапии, замыкая порочный круг (Решедько Г.К., 2007; Ушкалова Е.А., 2003; ВОЗ, 2011).

На этапе лечения неотложных хирургических заболеваний, особенно внутрибольничных инфекций, генерализованных инфекций, назначение неадекватной антибактериальной терапии часто имеет фатальные последствия (Ibrahim E. H., 2000; McArthur R.D., 2004; Kollef M.H., 2003, 2005; Kumar A. et al., 2009; Горбич Ю.Л., Карпов И.А., 2012).

Являясь проблемой не отдельных стационаров, а мирового сообщества в целом, нарастание антибиотикорезистентности госпитальных штаммов стимулировало поиски решения путей оптимизации использования уже имеющихся в арсенале врача антибактериальных препаратов, так как в ближайшее время не приходится ожидать появления новых антимикробных средств, которые бы решили проблему лечения высокорезистентной госпитальной флоры (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., 2012; Allerberger F., 2008; Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., 2009; Curcio D., 2010). Следует отметить, что оптимизация использования антибактериальных препаратов в стационаре – это лишь часть общей системы борьбы с нозокомиальными инфекциями, наряду с системой инфекционного контроля (Carling P., Fung T., Killion A., 2003).

Неадекватная антибактериальная терапия – это и нерациональное использование материальных ресурсов стационара, что является крайне актуальным для отечественного здравоохранения. Неадекватная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия, в последующем, оборачивается большими затратами на лечение (Edelsberg J. et al., 2010).

Оптимизация использования антимикробных средств в стационаре, прежде всего, включает в себя комплекс ограничительных мер (Dellit T.H., 2007; Curcio D., 2010). В этой связи формируются формулярные списки и система требований для отдельных антимикробных средств или группы препаратов. Несмотря на наличие противоречивых данных по влиянию политики ограничения использования антибиотиков на состояние антибиотикорезистентности в некоторых отдельных

областях, остается неоспоримым факт того, что такая стратегия (упорядочение использования антимикробных средств) приводит к существенному снижению применения антибактериальных препаратов в целом, за счет значительного сокращения применения антимикробных средств не по показаниям (Ушкалова Е.А., 2001; Луговкина Т.К., 2008; Власова Н.В., 2003). Повышению адекватности проводимой эмпирической антибактериальной терапии, при этой системе, способствуют наличие компетентных рекомендаций (протоколов), на основе которых производится выбор эмпирической схемы антибактериального лечения (Dellit Т.Н., 2007). Создание таких рекомендаций является приоритетной задачей на начальных этапах внедрения системы оптимизации применения антибактериальных средств в стационаре.

С другой стороны, усовершенствование хирургической составляющей комплексного лечения больных с осложненными формами хирургической инфекции также может служить средством оптимизации применения антибактериальных средств. Пример - применение инновационной методики временного закрытия брюшной полости с применением системы воздействия локального отрицательного давления, одним из преимуществ которого является уменьшение контакта раны с инструментом и воздухом лечебного учреждения, руками медицинского персонала и т.д. Данная методика показывает тенденции снижения риска возможной контаминации раневой поверхности госпитальными штаммами микроорганизмов. Последнее крайне актуально в свете растущей глобальной и локальной антибиотикорезистентности особенно нозокомиальной флоры (Оболенский В.Н., Никитин В.Г., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на очевидность проблемы, летальность при тяжелых формах интраабдоминальных хирургических инфекций не уменьшается, а единичные публикации в медицинской литературе рассматривают данную проблему в свете растущей антибиотикорезистентности возбудителей и нерационального применения антимикробных средств у данной категории хирургических больных. В связи с этим,

проведение исследования, посвященного оптимизации эмпирической антибактериальной терапии пациентов с неотложной хирургической инфекционно-воспалительной патологией, а также применению вакуум-ассистированных повязок для временного закрытия брюшной полости при тяжелых формах перитонита, как *методики*, уменьшающей контаминацию раны госпитальной флорой, имеет большое значение для медицинской науки и практики.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с неотложной хирургической патологией, путем разработки показаний для эмпирического назначения антимикробной терапии, и обоснования принципов оптимизации эмпирического применения антимикробных препаратов на основе определения факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний.

Задачи научного исследования

1. Оценить обоснованность и соответствие международным и национальным протоколам использования антибактериальных препаратов при лечении неотложных хирургических заболеваний.
2. Оценить влияние метода временного закрытия лапаротомной раны устройствами для терапии отрицательным давлением, у больных с разлитым перитонитом, на характер проводимой антибактериальной терапии.
3. Выделить группы пациентов с хирургическими инфекциями, отличающиеся по уровню антибиотикорезистентности причинно-значимых возбудителей, определить наиболее важные факторы риска носительства антибиотикорезистентных штаммов у пациентов с внебольничными инфекциями. Изучить структуру микрофлоры, полученной из основных источников инфекции у пациентов различных выделенных групп, определить её чувствительность к антибактериальным препаратам и предложить наиболее адекватные режимы эмпирической антибактериальной терапии (протоколы эмпирической антибактериальной терапии).

4. Оценить клиническую эффективность назначения антибактериальной терапии при использовании разработанных по рекомендуемой методике протоколов эмпирической антибактериальной терапии в комплексном лечении пациентов с хирургическими инфекциями.
5. Оценить эффект внедрения разработанных протоколов эмпирической антибактериальной терапии на состояние локальной антибиотикорезистентности основных проблемных возбудителей.
6. Провести клинико-экономический анализ эффективности внедрения разработанных протоколов эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов с неотложной хирургической патологией.

Научная новизна исследования

Установлено, что в значительном числе случаев лечения неотложной хирургической патологии назначение антибактериальных препаратов является нерациональным, и не соответствует национальным и международным рекомендациям.

Оценено влияние методики временного закрытия лапаротомной раны устройствами для терапии локальным отрицательным давлением при открытом ведении брюшной полости, при тяжелых формах перитонита, на характер проводимой антибактериальной терапии.

Показана необходимость в стратификации хирургических пациентов - отдельном выделении группы пациентов с внебольничными хирургическими инфекциями и риском носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, группы, в которой высока вероятность неэффективности традиционных схем эмпирической антибактериальной терапии.

Определены наиболее значимые для многопрофильного стационара, работающего в режиме скорой помощи, факторы риска выделения у пациентов антибиотикорезистентных возбудителей.

Обоснованы рекомендации по применению прокальцитонинового теста не только как маркера бактериальной инфекции, но и как предиктора вида возбудителя при неотложной хирургической патологии, сопровождающейся бактериемией.

Разработаны и внедрены стратифицированные протоколы эмпирической антибактериальной терапии, где конкретно прописаны какие антибактериальные средства и на каком этапе должны применяться у тех или иных категорий больных с неотложной хирургической патологией.

Установлено повышение адекватности применяемых схем антибактериальной терапии при следовании принципам учета локального микробного мониторинга и риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами возбудителей у пациентов с хирургическими инфекциями.

Установлена экономическая целесообразность внедрения в практику лечения больных с острой хирургической патологией (интраабдоминальными инфекциями), стратифицированных протоколов эмпирической антибактериальной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Применение метода временного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированных повязок (NPWT), в комплексной терапии больных с тяжелыми формами перитонита, позволяет снизить количество смен схем антибактериальных препаратов.
2. Разработанные принципы оптимизации эмпирической антибактериальной терапии позволяют повысить адекватность назначаемых схем антибактериальной терапии, применяемых в лечении пациентов с острой хирургической патологией.
3. Стратификация дает возможность своевременно выявить категорию пациентов с риском носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей и выбрать наиболее эффективный антибиотик по результатам локального микробиологического мониторинга, что приводит к улучшению результатов лечения пациентов с хирургической патологией (снижение летальности, уменьшение числа местных и

генерализованных осложнений) и, на примере внебольничных осложненных интраабдоминальных инфекций, к уменьшению финансовых затрат.

4. Ограничительная политика использования антибактериальных препаратов с использованием протоколов, разработанных по предлагаемой методике, приводит к улучшению микробного профиля стационара, что также, опосредованно, улучшает результаты лечения пациентов с инфекциями, в силу уменьшения числа антибиотикрезистентных штаммов возбудителей, и, соответственно, снижает вероятность назначения неадекватной схемы антибиотикотерапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

При решении поставленных в работе задач использовались: клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы. Объект исследования - пациенты с острой хирургической инфекционно-воспалительной патологией (осложненные формы интраабдоминальных хирургических инфекций), а также пациенты с различными формами и видами инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений, актуальных для пациентов хирургического профиля.

Положения, выносимые на защиту

1. Недостаточное соответствие проводимой эмпирической антибактериальной терапии (более чем в 69%) и периоперационной антибиотикопрофилактики (в 86 %) национальным и международным рекомендациям - одна из основных причин неэффективности проводимого лечения пациентов с хирургической инфекцией и роста антибиотикорезистентности госпитальной флоры.

2. Применение метода терапии локальным отрицательным давлением (вакуум-ассистированных повязок), в качестве временного закрытия брюшной полости у

больных с тяжелыми формами перитонита, достоверно позволяет снизить количество смены схем антибактериальных препаратов.

3. Основными факторами риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей достоверно являются следующие: предшествующие госпитализации в течение последних 3 месяцев; предшествующий в течение последних 3 месяцев прием антибиотиков; возраст старше 70 лет; тяжелое состояние пациента (явления полиорганной недостаточности, тяжелый сепсис, септический шок).

4. По уровню чувствительности возбудителей к антимикробным средствам целесообразно выделить отдельных групп пациентов: группы пациентов с внебольничными инфекциями без риска носительства антибиотикорезистентных штаммов, группы пациентов с внебольничными инфекциями и наличием факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов, а также группы пациентов с внутрибольничными инфекциями.

5. Предлагаемые принципы выбора схем эмпирической антибактериальной терапии, основанные на учете факторов риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей – пожилой возраст, предшествующие госпитализации и прием антибактериальных препаратов, генерализованный характер инфекции (тяжелый сепсис, септический шок), позволяют повысить адекватность проводимой антибактериальной терапии и улучшить результаты лечения - снизить летальность, уменьшить число послеоперационных осложнений. Использование предложенных принципов оптимизации эмпирической антибактериальной терапии приводит к улучшению микробного профиля стационара – уменьшению уровня антибиотикорезистентности многих актуальных госпитальных возбудителей

6. Использование стратифицированного подхода в выборе схем антибактериальной терапии имеет экономические преимущества - сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре, уменьшение затрат на медикаментозное лечение в случае осложненного течения послеоперационного периода, уменьшение летальности.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором проведен аналитический обзор медицинской литературы по изучаемой проблеме, разработана программа клинического исследования, выполнен сбор и формирование баз данных, математический анализ, статистическая обработка, оценка результатов исследования. Автор лично участвовал в разработке и внедрении в практику протоколов эмпирической антибактериальной терапии, ведении и оперативном лечении части (80%) пациентов, включенных в исследование.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки (1021 история болезни и 2941 результат микробиологического исследования) с использованием современных методов исследования, наличием группы сравнения и подтверждена с помощью адекватных методов статистической обработки данных.

Результаты исследования и основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры хирургических инфекций Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова (2014г.), заседании проблемной комиссии Санкт - Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи (2015г.), доложены на региональных и международных конференциях: на V Конгрессе «Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология» (Санкт-Петербург, 2010г.); на 1-ой Северо-Западной научно-практической конференции гастроэнтерологов и хирургов «Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 2013г.); на научно-практической конференции «Рациональная антимикробная терапия: проблемы и перспективы. Совершенствование системы инфекционного контроля в стационарах РК» (Казахстан, Алматы, 2013г.); на 26-ом европейском конгрессе по хирургическим инфекциям (Прага, 2013г.); на XIV межрегиональной научно-практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине

критических состояний» (Санкт-Петербург, 2014г.); на межрегиональной научно-практической конференции «Санкт-Петербургский септический форум» (Санкт-Петербург, 2014г.); на научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2014г.); на юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты хирургии перитонита и поджелудочной железы», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Макохи Н.С. (Омск, 2015г.).

Результаты диссертационного исследования и разработки внедрены в практическую деятельность хирургических отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии ГБУ «Санкт - Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; в практическую деятельность хирургических отделений СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Материалы диссертации активно используются в учебном и лечебном процессах на кафедре хирургических инфекций и хирургических клиниках ГБОУ ВПО Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 12 в изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 1 статья в иностранном журнале.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 75 таблицей, 8 рисунками. Список литературы содержит 96 отечественных и 206 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в два этапа: первый этап проходил в 2009-2010 годах и состоял из нескольких разделов:

1) Первый раздел - изучение адекватности назначения антибактериальных препаратов при хирургической патологии на основе ретроспективного изучения историй болезни 330 пациентов с хирургической инфекционно-воспалительной патологией. С целью анализа адекватности эмпирической антибиотикотерапии была выбрана следующая методика: оценка соответствия национальным рекомендациям по применению антимикробных средств, при каждой конкретной нозологии.

2) Второй раздел был посвящен изучению наиболее значимых клиничко-анамнестических факторов риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей у пациентов с неотложной хирургической патологией, инфекционно-воспалительного генеза, для чего ретроспективно были изучены – 395 историй болезни пациентов с хирургическими инфекционно-воспалительными заболеваниями. Обязательным критерием отбора историй болезни для анализа являлось наличие микробиологического подтверждения инфекционной нозологии (выделение соответствующего возбудителя).

Структура пациентов выглядит следующим образом: женщины составили - 183 случая (46,3%), при этом средний возраст - $65,7 \pm 1,1$ лет, а мужчины – 212 (53,7 %) и средний возраст $51,4 \pm 1,3$ лет.

3) Третий раздел был посвящен изучению значимости прокальцитонинового теста для прогноза этиологической принадлежности возбудителя (грамположительная или грамотрицательная природа инфекции), для чего ретроспективно было изучено 219 историй болезни пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком (ТС и СШ). Обязательным критерием включения пациента в исследование было, помимо доказанного диагноза сепсиса (различных форм септических реакций) наличие подтвержденной бактериемии и выполненного в те же сроки

прокальцитонинового теста. Группа пациентов, вошедших в исследование, имела следующие характеристики: женщины составили 39,3 % (N= 86), средний возраст $61 \pm 19,7$ лет. Преобладали пациенты мужского пола - 60,7 % (N= 133) со средним возрастом $52,4 \pm 16,2$ лет. На данном этапе были изучены 551 возбудитель и 219 результатов прокальцитонинового теста. Структура септических реакций представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характер септических реакций у мужчин и женщин, включенных в исследование

	Сепсис	Тяжелый сепсис	Септический шок
Мужчины	31	97	5
Женщины	29	53	4

Основные источники сепсиса представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные источники сепсиса

Источник сепсиса	Всего
Пневмония	91
Абдоминальная инфекция	71
Инфекции мочевыводящих путей	16
Инфекции мягких тканей и костно-суставного аппарата	30
Инфекции кровотока	7
Другие (менингит)	4
Итого:	219

4) Изучение возможностей оптимизации антибактериальной терапии хирургическим методом проводилась путем анализа влияния методики отрицательного давления (NPWT) на исход лечения, на развитие местных и системных осложнений, на количество и качество проводимой антибактериальной терапии. Метод терапии отрицательным давлением, как один из вариантов

временного закрытия лапаротомной раны при тяжелых формах разлитого гнойного перитонита, абдоминального сепсиса, основанный на применении контролируемого давления ниже атмосферного в локальной среде раны с помощью герметичной раневой повязки, соединенной с вакуумным насосом, является перспективной методикой, показавшей наличие влияния на скорость контаминации раны госпитальными штаммами, что и послужило причиной изучения возможностей использования данной методики в плане оптимизации применения антибактериальных средств в комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами гнойного перитонита, абдоминального сепсиса. Группы сравнения пациентов с разлитым гнойным перитонитом, в зависимости от выбранной тактики ведения, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Структура выборки пациентов с разлитым гнойным перитонитом, абдоминальным сепсисом, в зависимости от выбранной хирургической тактики

Хирургическая тактика	Абсолютные значения	%
Закрытое ведение брюшной полости (группа контроля)	39	51
Открытое ведение брюшной полости, применение NPWT (группа исследования)	38	49
Всего	77	100

Среди пациентов с перитонитом мужчины составляли большинство (в 1,8 раз больше, чем женщин). Преобладали в указанной выборке пациенты пожилого и старческого возраста, средний возраст пациентов в основной группе исследования составил $61,6 \pm 3,5$, в контрольной – $62,5 \pm 4,8$. Распределение больных по источнику развития третичного перитонита, абдоминального сепсиса представлено в таблице 4.

Показаниями к терапии отрицательным давлением у наших пациентов были: наличие компартмент-синдрома, разлитой и третичный перитонит, невозможность одномоментного устранения первичного очага (септический шок, забрюшинная

флегмона, сообщающаяся со свободной брюшной полостью), невозможность одномоментно устранить дефект передней брюшной стенки собственными тканями.

Таблица 4. Распределение больных по источнику развития третичного перитонита, абдоминального сепсиса

Причина перитонита	Число больных	(%)
Деструктивный аппендицит	5	5,9
Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки	14	17,6
Операции на аорте и крупных сосудах	14	17,6
Закрытая травма живота с повреждением кишки	14	17,6
Рак толстой кишки с распадом или обструкцией просвета кишки	23	29,4
Закрытая травма живота с повреждением мочевого пузыря	3	3,8
Острая язва тонкой кишки	4	5,1
Всего	77	100

Всего на первом этапе было изучены 1021 история болезни и 2941 результат микробиологического исследования.

Первый этап работы завершился созданием «Пособия для врачей НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе по выбору схемы эмпирической антибактериальной терапии», основанного на данных локального мониторинга антибиотикорезистентности и стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей.

На втором этапе проводился анализ результатов внедрения в практику разработанного пособия, прежде всего влияние на адекватность назначаемых антимикробных средств. Также были проанализированы влияние применения протоколов на динамику состояния антибиотирезистентности актуальных для стационара возбудителей и экономическая составляющая применения разработанных протоколов при неотложных интраабдоминальных инфекциях.

В проспективное исследование входили пациенты только при наличии одного источника инфекции (165 больных, из них 135 пациентов с неотложной хирургической инфекционно-воспалительной патологией) и результаты 2390 микробиологических исследований (результаты положительных высевов, полученных из основных биоматериалов, отбираемых для проведения микробиологических исследований (кровь, раневое отделяемое, бронхо-альвеолярный лаваж, моча, ликвор) у пациентов хирургического профиля, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии Городского центра по лечению тяжелого сепсиса в 2012 году.

Среди обследованных больных женщины составили - 73 (44,2%), мужчины – 92 (55,8 %). Средний возраст пациентов: женщин $64,3 \pm 1,2$ лет, мужчин $46,7 \pm 1,8$ лет.

Исследуемую группу составили пациенты, которым антибактериальная терапия проводилась согласно выработанному протоколу, в группу вошли 91 пациент (71 - с внебольничными инфекционно-воспалительными нозологиями и 20 пациентов с внутрибольничными), 82 из которых (90%) составили пациенты с интраабдоминальными инфекциями. Средний возраст группы исследования – $50,6 \text{ лет} \pm 1,8$.

Группу контроля составили 73 пациента (52 - с внебольничными инфекционно-воспалительными нозологиями и 21 пациент с внутрибольничными), которым антибактериальная терапия проводилась без учета рекомендаций, изложенных в «Пособии»; 58 из которых (79,5%) составили пациенты с интраабдоминальными инфекциями. Средний возраст в группе контроля – $59,7 \text{ лет} \pm 2,4$. Структура группы пациентов с интраабдоминальными инфекциями по нозологиям представлена в таблице 5. Группы обследованных больных были однородны по принципиальным позициям подхода к лечебно-диагностической стратегии, сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 5. Структура группы пациентов с неотложными интраабдоминальными инфекциями

Нозологии (N=140)	Природа возникновения	
	внебольничный	внутрибольничный
Аппендицит (осложненные формы)	67	0
ЖКБ, холецистит, холедохолитиаз, холангит	12	2
Перфоративная язва	10	0
Перитонит	25	17
Панкреатит, панкреонекроз	5	2
Всего	119	21

5. В соответствии с поставленными задачами, были использованы лабораторные методы исследования: стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, микробиологические исследования определения вида возбудителя и его антибиотикочувствительности проводились автоматизированным способом на аппарате Vitek 2 (bioMérieux), для выделения возбудителя из крови использовалась автоматизированная система длительного мониторинга (BacT/ALERT 3D, bioMérieux), а сам посев крови осуществлялся во флаконы со стандартизированными средами, содержащими активированный уголь для поглощения антибиотиков (BacT/ALERT FA). Полученные при микробиологическом исследовании от пациентов возбудители были изучены на чувствительность к ряду антибактериальных препаратов по стандартам CLSI. Для выявления карбапенемазной активности использовали: модифицированный тест Ходжа (modified Hodge test МНТ), а также масс-спектрометрический метод детекции гидролиза карбапенемов в растворе, после инкубации с клеточной суспензией тестируемого штамма. Изоляты, проявившие карбапенемазную активность по фенотипическим признакам, были протестированы с помощью ПЦР. Для определения уровня прокальцитонина крови использовали количественный иммунохемилюминесцентный метод. Для определения экономической целесообразности применения разработанных протоколов использовали методы фармакоэкономического анализа - Анализ «стоимости болезни» -

метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определённым заболеванием.

6. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программы SPSS ver. 17.0., а также анализ полученных данных, проводился с помощью пакета прикладных программ Epi Info v.3.2.2. Для статистической оценки применяли двусторонний точный критерий Фишера. Обработку полученных результатов исследований проводили с использованием статистических методов, включавших: параметрические и непараметрические тесты, дисперсионный, регрессионный и кластерный анализы, многомерные методы. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей при статистическом сравнении использовали: для выборок с нормальным распределением – критерий Фишера и критерий Стьюдента, при этом, для связанных выборок, расчет коэффициента Стьюдента производился разностным методом. Из непараметрических тестов, в зависимости от объемов выборок и поставленных целей, вычисляли критерий Вилкоксона-Манна-Уитни или парный критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для определения различий между несколькими выборками использовали однофакторный дисперсионный анализ. Выделение групп пациентов осуществляли с использованием кластерного анализа. С целью выявления корреляционной зависимости и оценки корреляционных связей применяли параметрический критерий Пирсона (r), а также непараметрические критерии Спирмена (ρ) и Gamma-критерий (Реброва О.Ю., 2006).

Результаты исследования и их обсуждение

1. На первом этапе была проанализирована адекватность применения антибактериальных препаратов при хирургической патологии и были получены следующие данные: из 330 пациентов, с интраабдоминальными инфекциями: в 69% случаев была **не оптимальной** - не соответствовала современным международным и национальным рекомендациям (назначена без показаний, неправильный выбор препарата, избыточное количество назначенных антимикробных средств, неверный

режим дозирования и введения, позднее начало, неоправданно длительное применение и т.д.). Так, в случае диагноза желчнокаменной болезни и холецистита (N=68) – в 21% случаев применялся цефазолин; при уроинфекции (пиелонефрит, N=182) – неадекватной антибактериальной терапии была в 74% (из них в 52% случаев в качестве антибиотика был выбран цефазолин, который не является адекватным выбором в данной клинической ситуации); при панкреатите (N=85) – цефазолин также был наиболее часто применяемым антимикробным средством (в 42% случаев). В отношении периоперационной антибиотикопрофилактики, она имела место только в 71 %, часто была неадекватна по выбору препарата, а в 86% случаев - нерациональна по такому критерию как длительность (более 24 часов), в ряде случаев составляя 7,4 дня. Последнее позволило сделать вывод: низкий комплаенс проводимой эмпирической антибактериальной терапии национальным и международным рекомендациям (31%) и профилактическому введению антибиотиков (14%) - одна из основных причин неэффективности проводимого лечения и роста антибиотикорезистентности.

2. С целью определения наиболее важных факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов у пациентов с внебольничными инфекциями, был проведен анализ структуры основных возбудителей и профиль их чувствительности к антибактериальным препаратам, проанализированы ситуации выделения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, проанализированы основные, описанные в специальной литературе, факторы риска выявления антибиотикорезистентных штаммов у возбудителей.

Среди общих упоминаемых факторов риска выделения антибиотикорезистентных штаммов были проанализированы: природа инфекции, возраст, наличие хронической, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации – сердечно-сосудистая либо дыхательная недостаточность, сахарный диабет, наличие онкологического заболевания, глюкокортикоидная или цитостатическая терапия в анамнезе, эпизоды предшествующего амбулаторного и/или стационарного лечения и операций, предшествующий прием антибактериальных препаратов, тяжесть общего состояния – по шкале SOFA, низкий нутритивный статус, невозможность проведения адекватной

санации). Проанализировать другие, упоминаемые в медицинской литературе факторы риска (тяжелая печеночная либо почечная недостаточность, хронический перитонеальный или гемодиализ, химиотерапия в анамнезе, ситуации врожденного или приобретенного иммунодефицита, ВИЧ-инфекция, поступление пациентов из домов престарелых) не представилось возможности в связи с ограниченным числом наблюдений данной категории пациентов в выборке. После проведенного статистического анализа вышеперечисленных факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, упоминаемых в медицинской литературе, все значимые факторы, полученные методом логистической регрессии были проанализированы методом кластерного анализа.

Проведенный кластерный анализ значимых факторов риска в анализируемой когорте пациентов, позволил выделить три принципиальных группы пациентов по факту выделения антибиотикорезистентных штаммов в период определения стратегии эмпирической антибактериальной терапии поступления на стационарное лечение (таблица 6).

В формировании групп достоверно обозначены такие факторы, как: природа инфекции (внебольничная или внутрибольничная), наличие или отсутствие антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, наличие в анамнезе предшествующих госпитализаций/операций, наличие предшествующего приема антибактериальных препаратов, возраст пациента, выраженность септического процесса.

Выделенная группа внутрибольничных инфекций с наличием антибиотикорезистентных штаммов подтвердила значимость антибиотикорезистентности как фактора риска в патогенезе нозокомиальных инфекций.

Принципиальным моментом явилось появление новой группы пациентов, пациентов с внебольничными хирургическими инфекциями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами возбудителей. В выделении данной группы пациентов достоверно значимы оказались возраст (старше 70 лет), наличие в анамнезе

предшествующих (за 3 месяца) госпитализаций и приема антибактериальных препаратов ($p < 0,001$).

Таблица 6. Результаты кластерного анализа

Кластер	1	3	2	Важность предиктора
N (%)	232(59%)	94 (24%)	69 (17%)	
Входные поля	Отсутствие предшествующих госпитализаций/ операций 0 (100,0%)	Наличие предшествующих госпитализаций/ операций 1(95,0%)	Предшествующие госпитализации/ операции 1 (100,0%)	1,0
	Природа внебольничная (100,0%)	Природа внебольничная (67,5%)	Природа внутрибольничная (100,0%)	0,8
	Предшествующий прием антибиотиков отсутствует 95,9%	Предшествующий прием антибиотиков есть 65,0%	Предшествующий прием антибиотиков есть 92,9%	0,6
	Антибиотикорезистентные возбудители отсутствуют 0(83,5%)	Антибиотикорезистентные возбудители присутствуют 1(45,0%)	Антибиотикорезистентные возбудители присутствуют 1(96,4%)	0,4
	Средний возраст 46,6	Средний возраст 70,58	Средний возраст 59,64	0,2

При проведении статистического анализа сравнения сформированных групп было дополнительно получены достоверные различия в тяжести течения заболевания

при разном уровне антибиотикорезистентности, что позволило в качестве стратификационных критериев выделить и этот фактор (таблица 7).

В результате были достоверно выделены три группы пациентов с различным риском выделения антибиотикорезистентных возбудителей и соответствующими клиническими предикторами вероятности этиологической значимости резистентных микробов: 1-ая группа – у пациента внебольничная инфекция и нет риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей (молодой возраст, в анамнезе нет предшествующих госпитализаций, нет предшествующего приема антибиотиков, не тяжелое течение основного инфекционного заболевания); 2-ая группа - у пациента внебольничная инфекция и высокий риск носительства антибиотикорезистентных возбудителей (пожилой возраст, в анамнезе есть предшествующие госпитализации, есть предшествующий прием антибактериальных препаратов, тяжелое течение основного инфекционного заболевания – тяжелый сепсис, септический шок); 3-я группа – пациенты с внутрибольничными инфекциями, возбудитель определенно характеризуется высокой антибиотикорезистентностью.

В результате проведенного изучения профиля антибиотикорезистентности возбудителей в разных стратификационных группах, было получено, что в сравнении с возбудителями, выявленными у пациентов 1 группы, характеризующихся высокой чувствительностью к антибиотикам, возбудители, выделенные во 2 группе у пациентов часто отличались устойчивостью к основным, традиционно применяемым антибиотикам: 12% штаммов кишечной палочки оказались продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС+), устойчивыми ко всем цефалоспорином, у 10% определялась устойчивость к аминогликозидам и у 12% - к фторхинолонам. Профиль антибиотикорезистентности госпитальной флоры (3 группа) – характеризовался высокой устойчивостью к антимикробным препаратам, эффективными были только препараты широкого спектра действия (карбапенемы, ингибитор-защищенные цефалоспорины) (рисунок 1 и 2).

Таблица 7. Стратификация пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей (алгоритм выбора схемы эмпирической АБТ).

Подразделение пациентов по группам риска носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей в зависимости от факторов риска		
1 группа – у пациента нет факторов риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей	2 группа - у пациента есть факторы риска носительства антибиотикорезистентных возбудителей	3 группа - инфекция определено вызвана антибиотико- резистентными возбудителями
Внебольничные инфекции	Внебольничные инфекции	Внутрибольничные инфекции
Молодой возраст	Пожилой возраст (старше 70 лет)	Любой возраст
В анамнезе нет предшествующих госпитализаций, нет предшествующего приема антибиотиков	В анамнезе есть предшествующие госпитализации, есть предшествующий прием антибиотиков	В анамнезе есть предшествующие госпитализации/и прием антибиотиков
Не тяжелое течение основного инфекционного заболевания	Тяжелое течение основного заболевания – тяжелый сепсис, септический шок	

Различия в уровне чувствительности к антибиотикам у возбудителей в разных стратификационных группах больных определяет необходимость применения принципиально разных схем антимикробной терапии, что позволило нам разработать систему стратифицированного подхода в выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии.

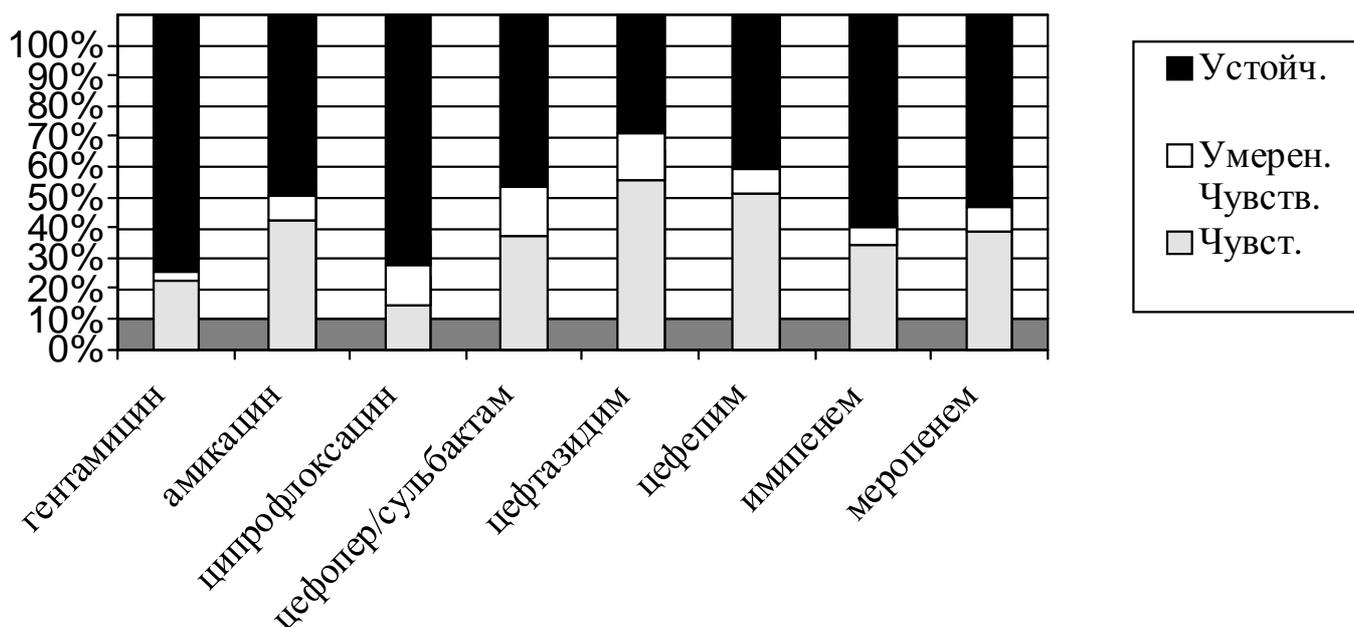


Рисунок 1. Анализ антибиотикочувствительности *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из крови.

Своевременная оценка факторов риска и выявление вероятности носительства антибиотикорезистентных штаммов, то есть стратификация пациентов по группам – это возможность раннего начала адекватной эмпирической антибактериальной терапии.

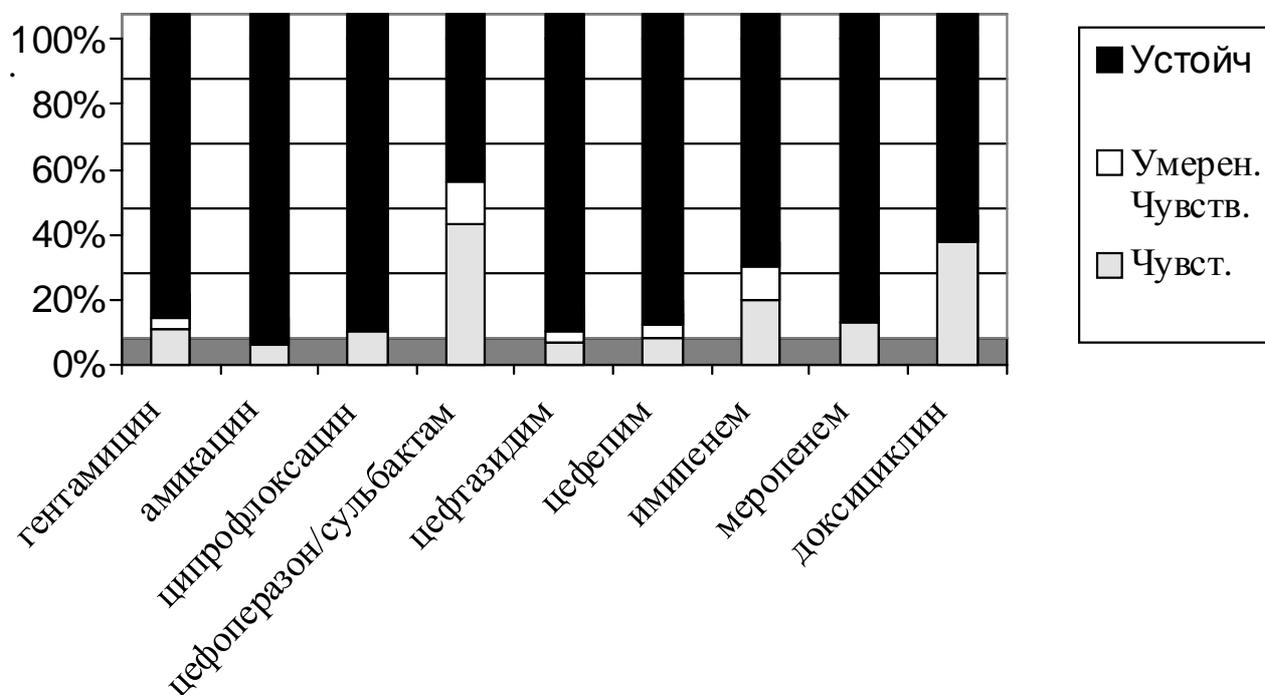


Рисунок 2. Анализ антибиотикочувствительности штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови.

На основе полученных данных были разработаны стратифицированные протоколы эмпирической антибактериальной терапии наиболее значимых инфекционно-воспалительных патологий, в которых были сформулированы конкретные схемы эмпирической антибактериальной терапии для отдельных групп пациентов в зависимости от риска носительства антибиотикорезистентных штаммов («Пособие для врачей по выбору схемы эмпирической антимикробной терапии в клиниках Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»).

3. Дополнительным методом диагностики наличия инфекционно-воспалительного процесса бактериального происхождения и опосредованно определение степени его выраженности является определение уровня прокальцитонина крови. На современном этапе, по уровню прокальцитонина определяются показания к проведению антибактериальной терапии, а также сроки ее завершения. Высокий уровень прокальцитонина (>2 нг/мл) безусловно свидетельствует о развивающейся бактериальной инфекции и необходимости проведения антибактериальной терапии, которая в подавляющем большинстве случаев, в ранний период после поступления больного в стационар, носит эмпирический характер. При анализе полученных нами результатов сравнительного анализа уровня прокальцитонина при сепсисе, вызванном разными видами микроорганизмов, отмечена разница в эффекте грамотрицательных и грамположительных возбудителей на степень выработки данного биомаркера. Этим определяется возможность использования оценки уровня прокальцитонина в крови, для примерной верификации вида возбудителя (грамположительный или граотрицательный). Как видно из представленных в таблице 8 и рисунке 3 данных, основной массив (75% данных) составили результаты до 12,3 нг/мл.

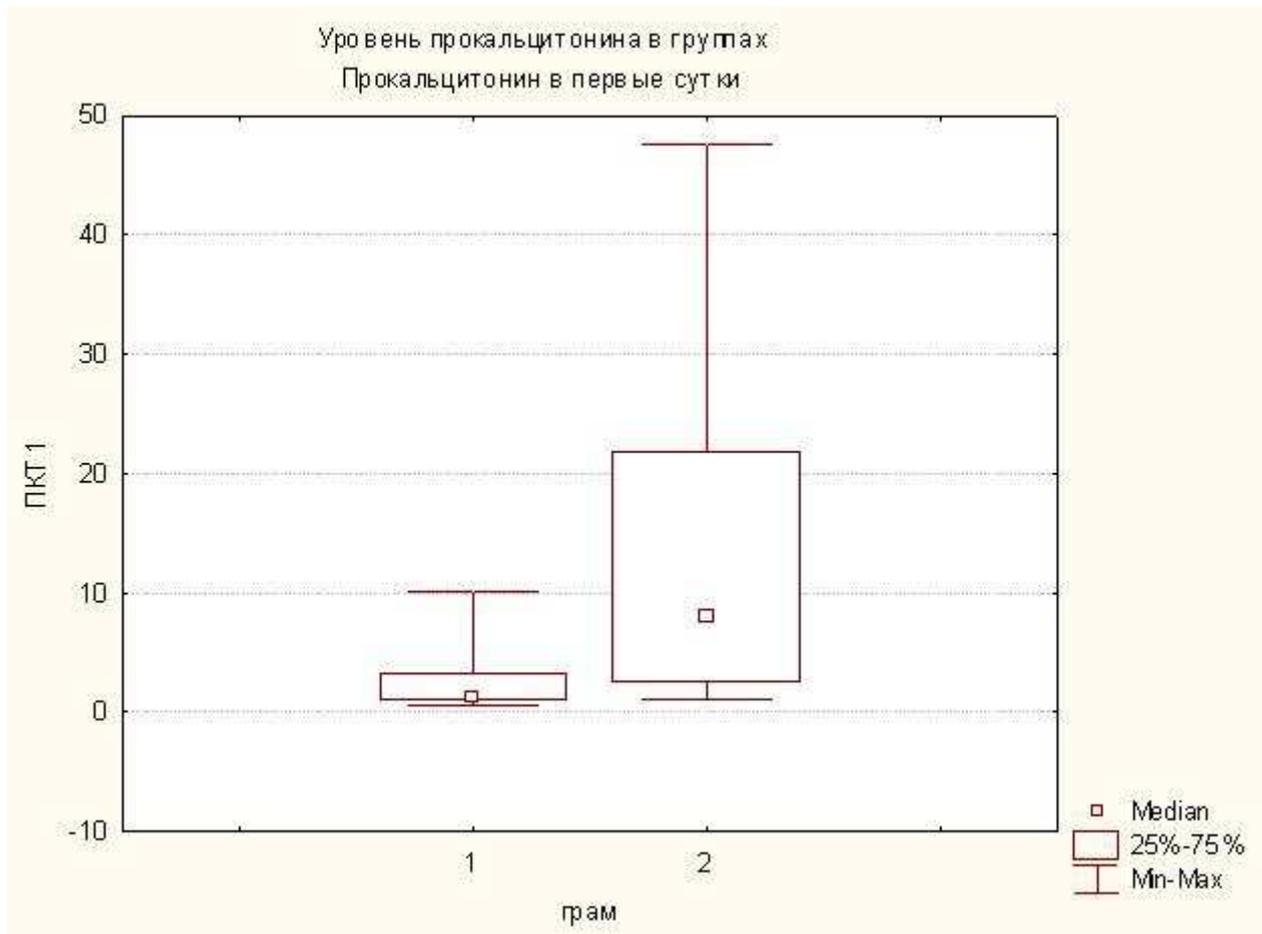


Рисунок 3 – Уровень прокальцитонинового теста при грамположительной (1) и грамотрицательной (2) бактериемии.

Таблица 8. Общая характеристика данных массива значений прокальцитонинового теста

Показатель	Минимум	Максимум	25 %	75%	Медиана	Мода
Прокальцитонин нг/мл	0,34	87,34	1,55	12,3	4,12	4,83

После оценки распределения была определена достоверность различия уровня прокальцитонина крови в группах пациентов с инфекциями, вызванными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами при анализе всей совокупности данных микробиологического исследования, полученного из всех анализируемых локусов. Для анализа использовали непараметрический критерий Вилкоксона-Мана-Уитни (таблица 8).

Таким образом, проведено сравнение значений уровня прокальцитонина при грамположительных инфекциях – 161 наблюдение и 348 – при инфекциях, вызванных

граммотрицательными микроорганизмами. Достоверных различий в уровне прокальцитонина крови при сравнительном анализе всего массива выделенных микроорганизмов из всех анализируемых локусов (кровь, трахеальный аспират, перитонеальная жидкость, раневое отделяемое, моча) между грамположительными и грамотрицательными их видами получено не было - $p = 0.255138$ (таблица 9).

Таблица 9. Анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах, выделенных из всех локусов

Сумма рангов грамположительных	39299.00
Сумма рангов грамотрицательных	90496.00
U, Критерий Вилкоксона-Мана-Уитни	26258
Z	-1.13796
P, достоверность	0.255138
Число грамположительных наблюдений	161
Число грамотрицательных наблюдений	348

Для дальнейшего исследования, было проведено сравнение результатов определения уровня прокальцитонина крови и грампринадлежности выделенных микроорганизмов в однородных локусах. Различия в значениях уровня прокальцитонина в крови были получены только при анализе бактериемии – $p = 0,00125$, результаты представлены в таблице 10.

При анализе распределения уровня прокальцитонина в плазме крови при грамположительной инфекции 95% доверительный интервал составил 8,29 нг/мл. В практическом смысле это означает, что при получении оценки выше, чем 8,29 нг/мл с достоверностью 95% можно полагать, что, как минимум, одним из возбудителей является грамотрицательный микроорганизм, и учитывать данную информацию при выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии. Следовательно, можно заключить, что прокальцитониновый тест является существенным механизмом диагностики бактериальной инфекции, предположение видовой её принадлежности, опосредованно позволяет судить о тяжести инфекционного процесса и динамике его

течения, помогающий, в ряде случаев, определиться с показаниями к назначению антибактериальной терапии при не явном источнике сепсиса.

Таблица 10. Анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительной и грамотрицательной бактериемии.

Результаты анализ различий уровня прокальцитонина при грамположительной и грамотрицательной бактериемии	
Сумма рангов грамположительных	1202,500
Сумма рангов грамотрицательных	72,500
U, Критерий Вилкоксона-Мана-Уитни	382,50
Z	-3,22684
P, достоверность	0,00125
Число грамположительных наблюдений	40
Число грамотрицательных наблюдений	34

4. На первом этапе также изучался вопрос оптимизации антибактериальной терапии при использовании хирургических методик для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций. Для этого в комплексе лечения пациентов с разлитым перитонитом использовали метод временного закрытия лапаротомной раны методикой отрицательного давления, а в дальнейшем изучалось его влияние на исход лечения, на развитие местных и системных осложнений, на количество и качество проводимой антибактериальной терапии. В данном исследовании было проведено сравнение эффективности закрытого ведения брюшной полости с наложением швов на переднюю брюшную стенку и открытого, с применением в качестве метода временного закрытия брюшной полости перевязочных наборов систем локального отрицательного давления, или вакуум-ассистированных повязок (в англоязычной медицинской литературе аббревиатура: NPWT (negative-pressure-wound-therapy)). Изучались клинические результаты и характер применяемой антибактериальной терапии.

Таблица 11. Уровень летальности в группах исследования и сравнения

Хирургическая тактика	Число наблюдений	Летальность (%)
Группа сравнения (закрытое ведение брюшной полости)	39	77,8
Группа исследования (открытое ведение брюшной полости, применение NPWT)	38	62,5
Всего	77	

$p=0,521$

По результатам нашего исследования уровень летальности в основной группе составил 62,5%, в контрольной (группа сравнения) – 77,8%, полученные нами различия в группах исследования оказались недостоверны (таблица 11).

Таблица 12. Длительность госпитального этапа лечения в группах исследования

Хирургическая тактика	Длительность госпитального этапа лечения
Закрытое ведение брюшной полости (группа контроля)	26,1+/-24,6
Открытое ведение брюшной полости, применение вакуум-ассистированных повязок (группа исследования)	30,9+/-13,9

$p=0,637$

Длительность госпитализации при открытом ведении брюшной полости равна 31 койко-день, при закрытом ведении (с применением методики терапии отрицательным давлением посредством применения вакуум-ассистированных повязок для временного закрытия брюшной полости) – 26 койко-дней, различия также оказались недостоверны (таблица 12). Этот феномен, скорее всего, обусловлен более тяжелым контингентом больных и, соответственно, более высоким уровнем *смертности* в группе с закрытым ведением брюшной полости, и как следствие более коротким периодом госпитализации, который заканчивался летальным исходом.

Оценка влияния терапии отрицательным давлением на характер проводимой антибактериальной терапии в нашем исследовании проводилась по следующим параметрам: длительность системной антибактериальной терапии, количество применяемых схем антибактериальной терапии.

Согласно полученным результатам исследования, не отмечалось достоверного влияния на клинические исходы применения методики временного закрытия с использованием системы отрицательного давления (NPWT) в сравнении с закрытым ведением брюшной полости, но в тоже время отмечается более низкая частота потребности в смене схемы антибактериальной терапии у больных с NPWT – 2,75+/-0,5, против 3,44+/-0,7 при закрытом ведении ($p=0,035$), что подтверждает клиническую эффективность применения временного закрытия брюшной полости с применением методики отрицательного давления в плане уменьшения риска вторичного инфицирования госпитальными штаммами (таблица 13).

Таблица 13. Длительность антибактериальной терапии, количество смен схем препаратов при различной хирургической тактике.

Хирургическая тактика	Длительность антибактериальной терапии	Количество смен схем антибактериальных препаратов
Закрытое ведение брюшной полости (контроль)	24,1+/-21,0	3,44+/-0,7
Открытое ведение брюшной полости, применение NPWT (группа исследования)	28,4+/-10,0	2,75+/-0,5
Достоверность различий	$p=0,610$	$p=0,035$

Полученные нами результаты анализа использования хирургической тактики с применением методики локального отрицательного давления (NPWT) при терапии разлитого перитонита, демонстрируют достоверное снижение частоты смен

применяемых комбинаций антибактериальных препаратов ($p < 0,05$) и положительное влияние на уменьшение длительности проводимой системной антибактериальной терапии, хотя это и не было подтверждено статистически ($p > 0,05$). Исходя из полученных результатов проведенного исследования сделан вывод, что применение метода терапии локальным отрицательным давлением у больных с разлитым перитонитом достоверно уменьшает контаминирование раны агрессивной антибиотикорезистентной госпитальной флорой, что выражается в снижении потребности в смене схем антибактериальных препаратов.

Анализ внедрения протокола эмпирической антибактериальной терапии в клиническую практику. Влияние на адекватность антибактериальной терапии

На втором этапе был проведен анализ внедрения протоколов антибактериальной терапии в практику. Второй этап носил характер проспективного исследования и основывался на изучении течения хирургических инфекционных заболеваний у 165 пациентов, с отдельным анализом группы пациентов с интраабдоминальными инфекциями (140 пациентов). В группу исследования входили пациенты, которым эмпирическая антибактериальная терапия проводилась в соответствии с принципами, изложенными в протоколах («Пособии»), группу контроля составили пациенты, у которых назначенная схема эмпирической антибактериальной терапии не соответствовала принципам и схемам, рекомендуемым в пособии.

В первую очередь было проанализировано, как применение на практике разработанного протокола (разработанного по новым предлагаемым принципам учета локального микробиологического мониторинга и стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов) повлияет на адекватность назначения антибиотиков (на сколько будет соответствовать схема эмпирической антибактериальной терапии, назначенная согласно протоколу, выделенному впоследствии причинно-значимому возбудителю) и будут ли выявлены различия при традиционной практике назначения антимикробных средств.

В результате проведенного анализа было получено: при назначении эмпирической антибактериальной терапии согласно протоколу, соответствие антибиотика впоследствии выделенному микроорганизму определяется в 88% случаев, в отличие от клинических ситуаций, когда антибактериальная терапия не соответствовала протоколу и соответствие антибиотика и микроорганизма определялось только в 32% ($p < 0,05$).

Клинические эффекты внедрения в практику разработанных протоколов эмпирической антибактериальной терапии

В дальнейшем была изучена клиническая эффективность применения новых протоколов, на основе изучения влияния на летальность, развитие осложнений, длительность госпитализации, потребность в смене схем антибактериальной терапии, состояние локальной антибиотикорезистентности.

В результате сравнения уровня летальности в группе исследования и группе контроля, анализе наличия зависимости между фактом назначения антибактериальной терапии согласно протоколу, и такими показателями как длительность госпитализации, продолжительность антибактериальной терапии, летальность, развитие местных и генерализованных осложнений, соответствие антибактериального средства и причинного микроорганизма было получено, что следование протоколу при выборе антибиотика статистически достоверно снижает летальность ($p=0,007$), уменьшает вероятность развития местных и генерализованных осложнений ($p=0,007$ и $p=0,047$), повышает вероятность соответствия назначенного антибиотика впоследствии выделенному возбудителю ($p < 0,001$). Также, при назначении схемы эмпирической антибактериальной терапии согласно разработанным протоколам, достоверно меньше отмечалось число потребности в смене схем антибактериальной терапии ($p=0,001$). Полученные результаты подтверждают эффективность рекомендуемых принципов в выборе антибактериального препарата.

При раздельном рассмотрении проблемы применения разработанных протоколов в практике интраабдоминальных инфекций было показано: соответствие антибиотика

впоследствии выделенному микроорганизму было получено в 89% при соблюдении протокола против 36% при традиционном назначении антимикробных препаратов ($p=0,000$) (таблица 14).

Таблица 14. Число случаев соответствия эмпирически антибактериальной терапии выделенному возбудителю в разных группах (при интраабдоминальных инфекциях)

Группы пациентов	Природа инфекции	Соответствие антибиотика и микроорганизма		Всего
		Нет (в %)	Да (в %)	
Группа контроля (N1=58)	внебольничная	27 (57)	20 (43)	47
	внутрибольничная	10 (91)	1 (9)	11
	всего:	37 (64)	21 (36)	58
Группа исследования (N2=82)	внебольничная	6 (9)	63 (91)	69
	внутрибольничная	3 (23)	10 (77)	13
	всего:	9 (11)	73 (89)	82

$p < 0,05$

При интраабдоминальных инфекциях, в отличие от общей совокупности пациентов с различными формами хирургических инфекций, на первый план выступали хирургические аспекты данной группы инфекций, а именно - значимость адекватной хирургической санации очага инфекции (радикальность проведенного оперативного пособия) ($p < 0,05$), проведение периоперационной антибиотикопрофилактики ($p < 0,05$). Соответствие назначенного антибиотика и возбудителя в этом случае уступает по силе важности радикальности проведенного оперативного пособия и периоперационной антибиотикопрофилактике ($p = 0,04$), но, в то же время, является достоверно значимым для благоприятного исхода (таблица 15).

Таблица 15. Анализ факторов, влияющих на исходы (летальность) лечения при интраабдоминальных инфекциях.

Критерии оценки	Коэффициент корреляции	Значимость (p)
Соответствие антибиотика и возбудителя	0,239	$p=0,04$
Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики	0,477	$p<0,000$
Развитие местных осложнений	-0,464	$p<0,000$
Развитие генерализованных осложнений	-0,299	$p<0,000$
Радикальность оперативного вмешательства	-0,436	$p<0,000$

Влияние внедрения разработанного протокола на состояние антибиотикорезистентности в стационаре

При изучении и анализе динамики состояния локальной антибиотикорезистентности госпитальной флоры после внедрения в практику разработанных протоколов эмпирической антибактериальной терапии были получены данные, показывающие благоприятное влияние предлагаемой методики, а именно: уменьшение доли метициллин-резистентного стафилококка с 90% до 80%; тенденция к повышению чувствительности *Ps. aeruginosa* ко многим группам антибактериальных средств: аминогликозидам, цефоперазон/сульбактаму, антисинегнойным цефалоспорином 3-го поколения (цефтазидиму и цефепиму), карбапенемам, что связано с проводимой политикой ограничения использования антибактериальных средств, обладающих антисинегнойной активностью при внебольничных инфекциях и введением в протокол (формуляр) карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) для лечения тяжелых внебольничных инфекций; также повысилась активность цефоперазона/сульбактама в отношении грамотрицательной флоры – энтеробактерий, ацинетобактера.

Полученные данные позволяют заключить, что оптимизация применения антимикробных средств, с применением рекомендуемых принципов формирования протоколов, позволяет на практике существенно улучшить микробный профиль стационара, уменьшить уровень антибиотикорезистентности госпитальной флоры. Уменьшение числа антибиотикорезистентных штаммов среди госпитальных возбудителей будет опосредованно способствовать уменьшению числа назначения неадекватной антибактериальной терапии.

Результаты фармакоэкономического анализа применения протокола эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов с острыми внебольничными интраабдоминальными инфекциями

Фармакоэкономический анализ проводили на группе пациентов с внебольничными интраабдоминальными инфекциями. На первом этапе был проведен анализ характера антибактериальной терапии, применявшейся пациентам группы контроля, который показал, что половину случаев составляет применение препарата, у которого недостаточная активность в отношении значимого возбудителя, а вторую половину случаев назначения антибактериальной терапии в группе контроля составляют эпизоды нерационального применения антибактериальных средств. В первую очередь, это применение комбинаций антибактериальных средств, в состав которых входят препараты, не обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей. Во-вторых, это неоправданное назначение препаратов широкого спектра действия при внебольничных инфекциях в случае отсутствия факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. В первом случае отмечаются неоправданные расходы на препарат, в назначении которого нет необходимости. Во втором случае, назначение препарата с избыточно широким спектром действия противоречит принципу минимальной достаточности, и в дальнейшем чревато проблемой роста антибиотикорезистентности. На втором этапе был проведен анализ затрат в исследуемой группе и группе контроля, и были получены следующие данные: при сравнении затрат на антибактериальные

препараты в обеих группах были получены следующие данные – 1027,57 руб./сут. в контрольной группе и 927,07 руб./сут. в исследуемой, достоверных различий в затратах при этом не выявлено ($p= 0,7$) (таблица 16).

Достоверные различия в затратах на медикаментозное лечение (в том числе антибактериальную терапию) появлялись в случае осложненного течения послеоперационного периода: общие затраты на лекарственные средства в контрольной группе составили 1522,25 руб./сут., а в группе исследования – 1117,22 руб./сут. ($p= 0,01$). Более того, при сравнении длительности госпитализации в группах были получено, что средний койко-день в группе контроля составил $11 \pm 3,5$ сут. сут, а в группе исследования – $8 \pm 2,7$ сут. сут. Различия оказались достоверны ($p= 0,05$), что определенно позволяет судить об экономической целесообразности применения на практике рекомендуемых протоколов, разработанных по предлагаемой методике (таблица 17).

Таблица 16. Сравнение стоимости медикаментозного лечения в группах исследования

Стоимость	Группы исследования		Значимость различий
	Группа контроля	Группа исследования	
Стартовая схема АБТ, сопутствующая терапия	1027,57 руб. +/- 831,98 руб.	927,07 руб. +/- 779,86 руб.	$p= 0,7$
Общая стоимость: антибиотики стартовой схемы и препараты для лечения осложнений, сопутствующая терапия	1522,25 руб. +/- 1042,46 руб.	1117,22 руб. +/- 852,23 руб.	$p= 0,01$

Таблица 17. Сравнение длительности госпитализации в группах исследования

Показатель	Группы пациентов		Значимость различий
	Группа контроля	Группа исследования	
Длительность госпитализации (койко-дни)	11 сут. +/- 3,5 сут.	8 сут. +/- 2,7сут.	$p= 0,05$

Суммируя полученные в ходе проведенного исследования данные, следует заключить, что рекомендуемые принципы оптимизации эмпирической антибактериальной терапии хирургических инфекций с применением протоколов, разработанных по рекомендуемой методике (учет локального мониторинга и стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов), а также применение инновационных технологий в виде вакуум-ассистированных повязок для временного закрытия брюшной полости при тяжелых перитонитах позволяют улучшить клинические результаты лечения пациентов с хирургическими инфекциями, благоприятно влияют на состояние антибиотикорезистентности госпитальной флоры и являются экономически целесообразными, так как позволяют сократить сроки госпитализации и уменьшить затраты на медикаментозное лечение в случае осложненного течения послеоперационного периода острых интраабдоминальных инфекций. Использование прокальцитонинового теста еще больше оптимизирует эмпирическое применение антибиотиков, так как ориентирует на видовую принадлежность возбудителя, тем самым приближая эмпирический характер терапии к этиотропному.

ВЫВОДЫ

1. В обычной клинической практике выбор схемы эмпирической антибактериальной терапии при неотложных хирургических заболеваниях органов брюшной полости более чем в 69% не соответствовал национальным и международным клиническим рекомендациям, а периоперационная профилактика в

более чем 85% являлась неадекватной по таким параметрам, как нерациональный выбор антибиотика, неоправданная продолжительность профилактического применения антибиотиков.

2. Применение при лечении пациентов с разлитым гнойным перитонитом метода терапии локальным отрицательным давлением с применением вакуум-ассистированных повязок в качестве временного закрытия брюшной полости при открытом ведении, позволяет снизить частоту смен схем антибактериальных препаратов.

3. В зависимости от риска выделения антибиотикорезистентных штаммов, целесообразно разделение всех пациентов с хирургическими инфекциями на группы: группу пациентов молодого возраста с внебольничными инфекциями без риска носительства антибиотикорезистентных штаммов; группу пациентов с внебольничными инфекциями и наличием факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов либо пациенты старше 70 лет, и группу пациентов с внутрибольничными инфекциями, вызванными госпитальными возбудителями, характеризующимися крайне высокой антибиотикорезистентностью.

4. Предлагаемые принципы оптимизации эмпирической антибактериальной терапии, основанные на учете факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями (возраст старше 70 лет, предшествующие госпитализации или прием антибиотиков в течение 3 мес., наличие септических реакций) позволяют улучшить клинические результаты лечения пациентов с хирургическими инфекциями: в 2,75 раза повысить адекватность назначаемого антибиотика (соответствие антибиотика и возбудителя определялось в 88% случаев при следовании протоколу и в 32% - без учета рекомендаций протокола ($p < 0,05$); уменьшить летальность ($p < 0,05$), уменьшить число послеоперационных осложнений ($p < 0,05$).

5. Применение на практике разработанных протоколов благоприятно влияет на микробный профиль стационара: уменьшается количество выделения золотистого стафилококка и снижается доля его метициллин-резистентных штаммов (с 95% в 2010 году до 80% в 2012г.); повышается активность цефоперазона/сульбактама в отношении

грамотрицательной флоры – энтеробактерий (38% чувствительных штаммов в 2010 году против 54% - в 2012г.), синегнойной палочки (22% чувствительных штамма в 2010 году против 49% в 2012г.) и ацинетобактера (38% чувствительных штаммов в 2010 году против 62% в 2012г.), а также - повышается чувствительность синегнойной палочки к антисинегнойным антибиотикам, а стафилококка - к отдельным группам антистафилококковых препаратов.

6. Использование стратифицированного подхода при выборе схем антибактериальной терапии в комплексном лечении пациентов с осложненными формами внебольничной интраабдоминальной инфекции имеет экономические преимущества в виде сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре ($p < 0,05$), уменьшения финансовых затрат на лечение, уменьшения числа смен АБТ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эмпирическая антибактериальная терапия показана больным с осложненным инфекционным процессом в брюшной полости: разлитой перитонит, 2 и более признаков системной воспалительной реакции и уровень прокальцитонина выше 1,0 нг/мл (или 2 верхних границ нормы).

2. В комплексном лечении больных с разлитым гнойным перитонитом и абдоминальным сепсисом в качестве временного закрытия лапаростомы целесообразно использование терапии локальным отрицательным давлением (NPWT), которая позволяет уменьшить микробное контаминирование раны и снизить количество смен антибактериальных препаратов.

3. У пациентов с неотложной хирургической патологией инфекционно-воспалительной природы необходимо проведение стратификации пациентов по риску носительства антибиотикорезистентных штаммов возбудителей (наличие в анамнезе указаний на предшествующие госпитализации и прием антибиотиков в течение 3 мес., возраст старше 70 лет, тяжелый сепсис, септический шок), что позволяет

своевременно выбрать наиболее эффективный антибиотик по результатам локального микробиологического мониторинга.

4. В группе пациентов молодого возраста с внебольничными инфекциями без риска носительства антибиотикорезистентных штаммов – эффективны традиционные схемы антибиотикотерапии внебольничных инфекций; в группе пациентов с внебольничными инфекциями, но наличием факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов (предшествующие госпитализации и прием антибиотиков в течение 3 мес., возраст старше 70 лет, тяжелый сепсис, септический шок - схема эмпирической антибактериальной терапии должна включать применение препаратов, активных в отношении антибиотикорезистентных возбудителей (ингибитор-защищенные пенициллины или карбапенемы без антисинегнойной активности); в группе пациентов с внутрибольничными инфекциями, вызванными госпитальными возбудителями, характеризующимися крайне высокой антибиотикорезистентностью - требуется применение карбапенемов и ингибитор-защищенных цефалоспоринов в комбинации с антибиотиками, активными в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка.

5. Целесообразно внедрение ограничительной политики использования антибактериальных препаратов с применением протоколов, разработанных по предлагаемой методике, что позволяет улучшить микробный профиль стационара, снижает число антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, и вероятность назначения неадекватной схемы антибиотикотерапии, улучшает результаты лечения пациентов с хирургическими инфекциями.

6. Для своевременного выявления изменений в уровне антибиотикорезистентности и коррекции рекомендуемых схем эмпирической антибактериальной терапии, следует ежегодно или чаще, если того требует эпидемиологическая ситуация, проводить микробный мониторинг стационара.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом доказанной эффективности, представляется перспективным комплексное использование терапии отрицательным давлением как методики временного закрытия брюшной полости и разработанных по предлагаемым принципам стратификации протоколов эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов с неотложной хирургической патологией инфекционно-воспалительной природы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей – проблема адекватной антибиотикотерапии / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер // Антибиотики и химиотерапия. - 2003. - Т. 48., №7. - С. 44 - 48.**
- 2. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей. Подходы к диагностике и принципы терапии/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер // Русский медицинский журнал. - 2006. – Т.4, № 28. - С. 2009.**
- 3. Шляпников С.А. Сравнительная оценка клинической эффективности «Максицефа» при осложненных инфекциях мягких тканей/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер // Инфекции в хирургии. - 2008. - Т. 6, № 3.- С. 42 - 44.**
- 4. Корольков А.Ю. Микробиологическая характеристика желчи и крови пациентов с острым холангитом, билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом/ А.Ю. Корольков, Н.Р. Насер// Инфекции в хирургии. - 2008.- Т. 6, № 3.- С. 39 - 41.**
- 5. Шляпников С.А. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко // Инфекции в хирургии. - 2009. - Т. 7, № 1. - С. 8 - 12.**

6. Шляпников С.А. Проблема выбора антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии: Тезисы VIII конференции РАСХИ / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Б.М. Аджамов // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 1. - С. 47 - 48.

7. Насер Н.Р. Некоторые характеристики возбудителей инфекционного процесса и уровень прокальцитонина в крови/ Н.Р. Насер// Инфекции в хирургии. - 2010. – Т. 8 , № 4. – С. 81 - 83.

8. Шляпников С.А. Роль меропенема в лечении хирургических инфекций: вчера, сегодня, завтра/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер//Русский медицинский журнал. - 2010. - Т. 18, № 29. - 1776 - 1779.

9. Шляпников С.А. Проблема выбора антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Б.М. Аджамов, И.М. Батыршин //Беломорский симпозиум IV: Сборник докладов и тезисов. – Архангельск, 2011. - С. 107 - 108.

10. Шляпников С.А. Принципы эмпирической антимикробной терапии осложненных форм интраабдоминальных инфекций/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Б.М. Аджамов //Беломорский симпозиум IV: Сборник докладов и тезисов. – Архангельск, 2011. - С. 109 - 110.

11. Аджамов Б.М. Принципы индивидуальной пациент-ориентированной антимикробной терапии при лечении больных с септическими осложнениями / Б.М. Аджамов, С.А. Шляпников, Н.Р. Насер//Инфекции в хирургии. - 2011. - Т. 9, № 1. - С. 26 - 29.

12. Шляпников С.А. Проблема выбора антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин // Материалы XI Съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 568.

13. Шляпников С.А. Пособие для врачей по выбору схемы эмпирической антимикробной терапии в клиниках Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе, С.Ф. Багненко, С.А. Шляпникова. //С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко, А.Ю. Корольков, Б.М. Аджамов, И.М. Батыршин/ Под редакцией Ю.А. Щербука. - СПб.: Изд. ООО «Стикс», 2011. – 42 с.

14. Насер Н.Р. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом //С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин // Инфекции в хирургии. - 2012. - Том 10, № 1. - С. 16 - 21.

15.Сочетанная механическая травма: Руководство для врачей/ С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков, Н.Р. Насер и др. / Под ред. А.Н. Тулупова.- СПб.: Изд. ООО «Стикс», 2012. - 393 с.

16. Шляпников С.А. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделения интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, В.В. Федорова, Л.Н. Попенко // Инфекции в хирургии. - 2013. – Т. 11, № 1.- С. 11 - 16.

17. Насер Н.Р. Принципы рационального использования антимикробных средств в стационаре/ Н.Р. Насер, А.С. Колбин, С.А. Шляпников //Инфекции в хирургии. - 2013. - Т.11, № 3. - С. 6 - 10.

18. Шляпников С.А. Данные микробиологического мониторинга проблемных возбудителей в Санкт-Петербургском городском центре по лечению тяжелого сепсиса/ С.А. Шляпников, В.В. Федорова, Н.Р. Насер // Инфекции в хирургии. - 2013. - Т.11, № 3.- С. 27 - 34.

19. Шляпников С.А. Пособие для врачей НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе по выбору схемы эмпирической антибактериальной терапии (Исправленное и дополненное на основании данных микробиологического мониторинга 2012г.)/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, В.В. Федорова, Л.Н. Попенко, И.М. Батыршин //СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. - СПб.: ООО «Фирма «Стикс», 2013. - 31с.

20. Насер Н.Р. Современные аспекты антибиотикочувствительности возбудителей острого аппендицита/ Н.Р. Насер, С.А. Шляпников, Л.Н. Попенко // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь – 2013» - СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. - С. 113 – 114.

21. Насер Н.Р. Оптимизация антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе/ М.А. Бородина, С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Е.Г. Рожавская // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь – 2013» - СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. - С. 26-28.

22. Шляпников С.А. Третичный перитонит и антибактериальная терапия: пути решения (аналитический обзор)/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин //Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2013. - № 1. – С. 47 - 53.

23. Насер Н.Р. Принципы выбора схемы эмпирической антибактериальной терапии в условиях растущей антибиотикорезистентности. Проблема «сложного пациента»/ Н.Р. Насер, С.А. Шляпников //Инфекции в хирургии. - 2014. – Т. 12, № 1. - С. 23 - 27.

24. Shlyapnikov S. Risk factors of NDM-1 producing Kl.pneumoniae in patients with peritonitis/I. Baturshin, N. Nasser, S. Sydorenko// Surgical infections. - 2013. - Vol. 14, N. 2. Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/sur.2013.9994 O8.

25. Насер Н.Р. Пособие для врачей НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе по выбору схемы эмпирической антибактериальной терапии (Исправленное и дополненное на основании данных микробиологического мониторинга 2013г.)/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, В.В. Федорова, Л.Н. Попенко, И.М. Батыршин, А.В. Рысев, В.С. Афончиков //СПб. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. - СПб.: Изд-во ООО «Фирма «Стикс», 2014. - 51с.

26. Насер Н.Р. Оптимизация антибактериальной терапии пациентов с интраабдоминальной инфекцией/ Н.Р. Насер, С.А. Шляпников //Современные аспекты хирургии перитонита и поджелудочной железы: сборник научных трудов Юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.С. Макоха. Под ред. д.м.н. Е.Н. Деговцов; Омская гос. мед. акад. - Омск, 2015. – С. 78 - 80.

27. Шляпников С.А. Опыт разработки и внедрения локального протокола антибактериальной терапии сепсиса/А.С. Шляпников, Н.Р. Насер// *Инфекции в хирургии.* - 2015. - Т.13, № 1. - С. 11 - 16 .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АБП – антибактериальный препарат

БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра

ПКТ – прокальцитониновый тест

ПЦР – полимеразная цепная реакция

NPWT - negative-pressure-wound-therapy (метод терапии отрицательным давлением)

Шкала SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment (шкала для оценки полиорганной недостаточности у больных с септическим синдромом)

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт клинических и лабораторных стандартов)