

На правах рукописи

Дробков Михаил Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ТИПА 2

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград, 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Наталья Вячеславовна Рогова

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, доцент

Александр Николаевич Акинчиц

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Батищева Галина Александровна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Умерова Аделя Равильевна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» октября 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Постоянный рост числа пациентов с абдоминальной хирургической инфекцией, осложненной септическим состоянием, на фоне сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) остается одной из наиболее сложных и актуальных задач хирургии, реаниматологии и клинической фармакологии. Гнойно-септические осложнения (ГСО) в абдоминальной хирургии имеют тенденцию к увеличению длительности течения заболевания и количеству летальных исходов, требующих значительных экономических затрат на лечение, что обуславливает медицинскую и социальную актуальность исследуемой проблемы (Б.Р. Гельфанд, И.В. Александрова, В.Е. Волков, И.И. Дедов, 2012).

По данным В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда и соавт. (2011) летальность при сепсисе составляет 28%, а у пациентов с СД 2 типа достигает 69%. Смертность среди пациентов с сепсисом, протекающим на фоне СД 2 типа, при назначении этиотропной антибактериальной терапии (АБТ) значительно ниже, чем среди больных, получавших эмпирическую АБТ, что повышает ее эффективность.

В проспективном рандомизированном исследовании группы ученых Vander Berghe и соавт. (2009) была установлена необходимость поддержания уровня гликемии 8-10 ммоль/л, коррекции вторичного иммунодефицита, что статистически достоверно снижало развитие ГСО, уменьшало количество повторных хирургических санаций инфекционного очага, уровень летальности и пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР).

По данным В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, И.Н. Лейдермана и соавт. (2010) стратегия эффективности и безопасности АБТ во многом зависит от пути введения лекарственного препарата. Предпочтительным является внутривенное использование антибактериальных препаратов (АБП), так как

убедительных преимуществ внутриартериального или эндолимфатического введения не выявлено.

Проблема лечения ГСО связана с неуклонным ростом резистентности основных возбудителей к применяемым АБП, при этом профиль антибиотикорезистентности может иметь выраженные региональные особенности. В связи с этим актуальным является использование клинико-фармакологических подходов к разработке алгоритма выбора АБП на основании результатов изучения этиологической структуры и локальных данных резистентности возбудителей (Н.С. Богомолова, С.М. Кузнецова, Л.В. Большаков, 2015).

Вышеизложенное определяет актуальность работы, необходимость выполнения ретроспективных, проспективных клинико-фармакологических исследований по поиску и внедрению оптимизированной, эффективной и безопасной тактики АБТ у пациентов с абдоминальной хирургической инфекцией, осложненной септическим состоянием на фоне СД 2 типа.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы рациональной антибиотикотерапии остается достаточно невысокой, что связано с отсутствием данных по локальной антибиотикорезистентности возбудителей в большинстве лечебно-профилактических учреждений г. Волгограда.

В 2015-2016 гг. на III Приволжской конференции по антимикробной терапии и IV Южно-российской конференции по антимикробной терапии были освещены актуальные вопросы фармакоэпидемиологического надзора, антибиотикорезистентности и профилактики ГСО. Определены основные направления совершенствования системы профилактики ГСО и пути оптимизации экономических затрат.

Данное исследование позволяет оптимизировать антибиотикотерапию у пациентов с ГСО в ОАиР гор. Волгограда.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с гнойно-септическими осложнениями в абдоминальной хирургии на фоне СД 2 типа путем оптимизации фармакотерапии на основании полученных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологическое исследование структуры врачебных назначений в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара города Волгограда антибактериальных препаратов пациентам с гнойно-септическими осложнениями на фоне СД 2 типа в соответствии с протоколом лечения сепсиса.
2. Проанализировать объём потребления антибактериальных препаратов в отделении анестезиологии и реанимации Клиники №1 в соответствии с выделенными возбудителями инфекций.
3. Сравнить структуру возбудителей гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии у пациентов с СД 2 типа и без СД для обоснования назначения рациональной антибактериальной терапии.
4. Изучить региональную антибиотикорезистентность возбудителей абдоминальной хирургической инфекции, осложненной септическим состоянием, у пациентов с СД 2 типа и без нарушения углеводного обмена.
5. Изучить корреляцию эффективности проводимой антибактериальной терапии, с показателями динамики биомаркеров сепсиса.
6. Разработать и внедрить в клиническую практику рекомендации по рациональной антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях в абдоминальной хирургии у пациентов с СД 2 типа с учетом региональной антибиотикорезистентности возбудителя.

Научная новизна работы

В результате проведенного проспективного исследования были проанализированы сведения о частоте и структуре возбудителей ГСО на фоне СД 2 типа в многопрофильном стационаре г. Волгограда.

Изучен эмпирический этап антибиотикотерапии при гнойно-септических процессах в брюшной полости и роль назначения неадекватной АБТ как одного из факторов риска развития абдоминальной инфекции.

Впервые изучен уровень антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии и определена чувствительность к антибактериальным препаратам, обеспечивающая высокую эффективность назначения рациональной антибактериальной терапии, у пациентов многопрофильного стационара г. Волгограда.

Впервые проведено фармакоэпидемиологическое исследование (АТС/DDD анализ) потребления антибактериальных препаратов и разработаны рекомендации по рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических осложнений у пациентов с СД 2 типа на основании данных о локальной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара г. Волгограда.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные данные позволяют изучить и своевременно скорректировать структуру врачебных назначений антибактериальных препаратов и тактику ведения пациентов с гнойно-септическими осложнениями органов брюшной полости на фоне СД 2 типа и без него.

2. Разработанные мероприятия направлены на выявление региональной антибиотикорезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и пути рационального подхода к применению антибиотикотерапии, расходования финансовых затрат.

3. Оптимизированы сроки назначения антибактериальной терапии у больных с гнойно-септическими осложнениями в абдоминальной хирургии на фоне СД 2 типа, что позволяет сократить сроки пребывания пациента в стационаре.

Методология и методы исследования

Полученные практические результаты согласуются с принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований. Использован метод проведения фармакоэпидемиологических исследований, соответствующий международным стандартам (фармако-эпидемиологический АТС/DDD) анализ потребления препаратов.

Теоретической и методологической основой исследования послужили исследования отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (2009-2011 гг.).

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее часто структура возбудителей гнойно-септических осложнений у пациентов с СД 2 типа представлена полирезистентными микроорганизмами: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, грибы рода *Candida*, *Proteus spp.*

2. В схемах эмпирической стартовой терапии гнойно-септических осложнений на фоне СД 2 типа в качестве средств первого ряда целесообразно использовать комбинации цефалоспоринов III-IV поколения, амоксициллин/клавуланата, фторхинолонов III поколения с метронидазолом. При развитии септического шока наиболее эффективны в качестве антибиотиков первой линии терапии - карбапенемы в комбинации с гликопептидом или оксазолидиноном.

3. Постоянное мониторинговое наблюдение уровня региональной чувствительности к антибактериальным препаратам повышает эффективность назначения рациональной антибактериальной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы материалов исследования отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины и клинической фармакологии. Достоверность полученных результатов достигалась за счет формирования однородной выборки стационарных медицинских карт, применения методов статистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными. По теме диссертации опубликованы 3 научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

Личный вклад автора

Автором проведены планирование и выполнение всех этапов работы: выбрана тема, определены цели и задачи, этапы и методы исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты. Лично автором проведены: сбор материала, систематизация и статистическая обработка результатов. Автором лично проведен обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант самостоятельно изложил полученные данные, сформулировал выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Список литературы включает 268 источника: 171 отечественных и 97 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный общей характеристике гнойно-септических осложнений у пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости на фоне сахарного диабета 2 типа и тактике антибактериальной терапии абдоминального сепсиса у данной категории больных.

Вторая глава диссертации содержит описание материалов и методов исследования. Исследование проводилось в 2 этапа.

На первом этапе проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациентов с ГСО органов брюшной полости, находившихся на стационарном лечении в Клинике №1 ВолгГМУ с января 2009 г. по ноябрь 2013 г.

Критерием включения являлись пациенты > 18 лет с развившимся сепсисом на фоне абдоминальной хирургической инфекции с сопутствующим диагнозом сахарный диабет 2 типа.

Второй этап исследования носил проспективный характер и был направлен на изучение эффективности антибактериальной терапии и оценки адекватности назначения химиотерапевтических препаратов при сепсисе на фоне сахарного диабета типа 2. Обследование пациентов с целью изучения структуры возбудителей и их показателей антибиотикорезистентности проводилось на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Клиники №1 с декабря 2013 г. по май 2015 г.

После включения в исследование пациенты стратифицировались на 2 группы:

1. В основную группу (n=42) включены все пациенты с абдоминальным сепсисом на фоне сахарного диабета 2 типа.

2. В контрольную группу (n=63) вошли все пациенты с абдоминальным сепсисом без сахарного диабета, отвечающие принципам критериев включения.

В исследование было включено 56 мужчин и 49 женщин в возрасте от 30 до 79 лет.

Результаты клинических и биохимических исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., USA) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Мерой центральной тенденции данных служило выборочное среднее (M), мерой рассеяния – ошибка среднего (m). Для определения достоверности различий между качественными величинами использовался анализ хи-квадрат, между количественными данными – U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, тест Вилкоксона для зависимых выборок, корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r_s) — отвлеченное число, в пределах от -1 до +1. При прямой связи между признаками r имеет положительное значение, при обратной - отрицательное значение, при отсутствии связи - равен 0. В зависимости от величины r для обозначения степени зависимости признаков принимали следующие названия: $r=0$ - нет зависимости, r до 0,3 — слабая степень зависимость, r от 0,3 до 0,7 — средняя степень зависимости, r больше 0,7 — сильная степень зависимости. По достоверности различий (p) делали вывод о влиянии признака на частоту развития ГСО.

Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и высокозначимыми при $p < 0,01$ (p – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)).

В третьей главе проведен фармакоэпидемиологический анализ с использованием рекомендуемой Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) АТС/DDD-методологии, которая использует классификационную систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) и специально разработанную единицу измерения DDD (Defined Daily Dose).

Основная задача исследования - анализ структуры потребления АБП, возможности оптимизации назначения АБП с учетом антибиотикорезистентности и наличия госпитальных штаммов. Для АБП рассчитывали показатель DDD/100 койко-дней в ОАиР. Для расчета данного показателя количество DDD (АБП), потребляемых в течение года, делили на суммарный койко-день пациентов за год и полученный результат умножали на 100. В качестве единицы измерения использовали количество граммов активного вещества. Методология АТС/DDD – единственный объективный метод оценки потребления лекарственных средств (Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметова А.А., 2005).

По результатам фармакоэпидемиологического исследования с использованием DDD-методологии установлено, что за весь период лечения пациентов в ОАиР в обеих группах использовались следующие АБП: первое место по уровню потребления занимают цефалоспорины III-IV поколения ($17,92 \pm 1,8$) DDD, второе разделили между собой группа нитроимидазолов (метронидазол) и азолы (флуконазол), имеющие равный объем потребления - ($13,54 \pm 1,8$) и ($13,56 \pm 1,7$) DDD соответственно, третье – карбапенемы меропенем ($12,4 \pm 1,2$) и дорипенем ($11,8 \pm 1,8$) DDD, четвертое место занимают фторхинолоны II-III поколения цiproфлоксацин ($6,58 \pm 1,4$) и левофлоксацин ($6,6 \pm 1,2$) DDD, пятое – аминогликозиды III поколения амикацин ($5,3 \pm 1,4$) DDD. Меньший объем потребления занимают ингибитор-защищенные аминопенициллины амоксициллин/клавуланат ($4,83 \pm 1,7$) DDD, гликопептиды - ванкомицин ($1,79 \pm 0,8$) DDD, глицилциклины – тигециклин ($1,8 \pm 0,4$) DDD, оксазолидиноны - линезолид ($1,44 \pm 0,2$) DDD.

Изучена микробиологическая структура возбудителей гнойно-септических осложнений у пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости. С целью идентификации возбудителя и назначения этиотропной терапии проводился забор биологического материала на бактериологическое исследование во время операции, а затем повторно при диагностике ГСО (кровь, моча, посев из раны) на третьи сутки лечения.

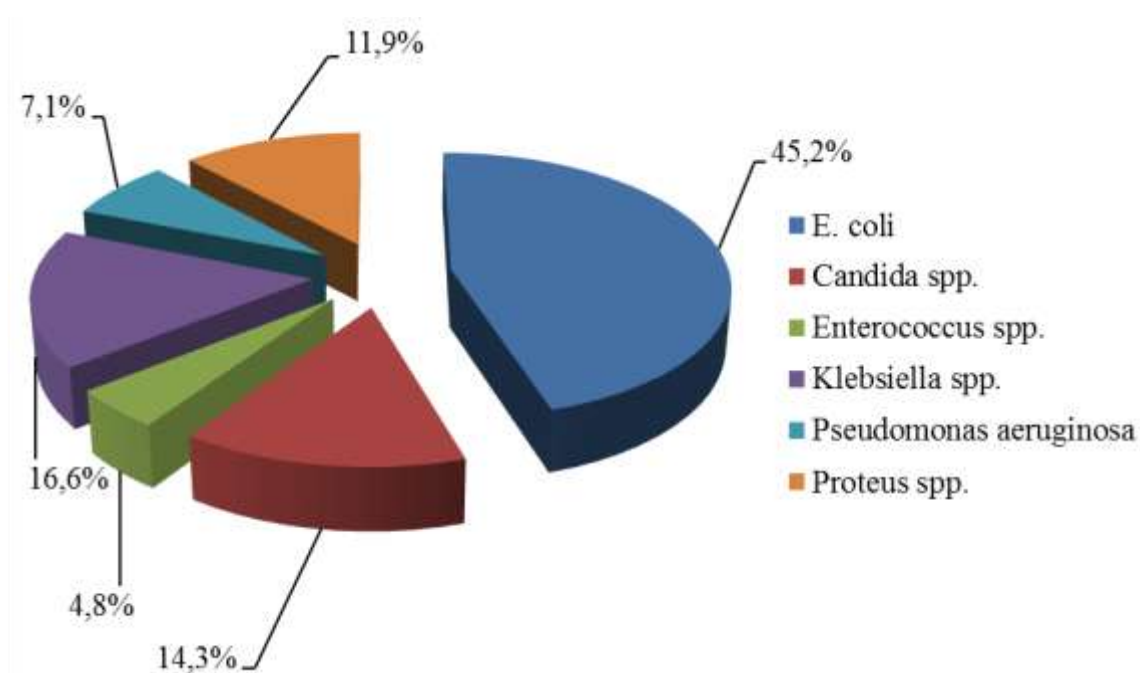


Рис. 1. Структура возбудителей ГСО у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Грамотрицательные микроорганизмы среди выявленной флоры составили 80,9% случаев, грамположительные микроорганизмы — 4,8% наблюдений, грибы рода *Candida spp.* выявлены в 14,3% исследований.

Ассоциации различных возбудителей были диагностированы в 33,3% случаев ГСО установленной этиологии, в 66,6% случаев диагностирована моноинфекция. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 85,7% случаев, трехкомпонентные - в 14,3% случаев.

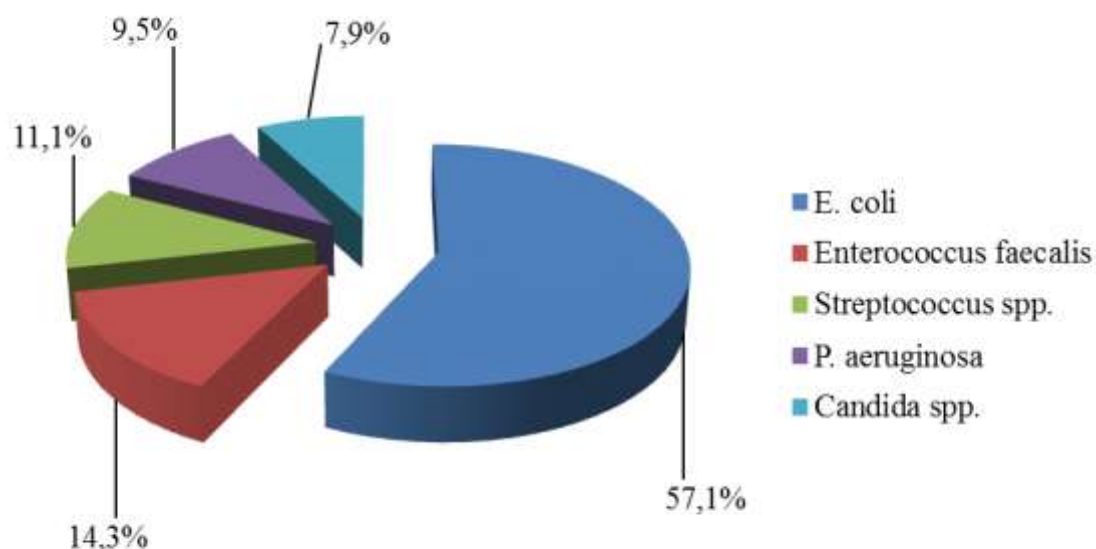


Рис. 2. Структура возбудителей ГСО у пациентов без сахарного диабета.

По данным проведенного исследования основными возбудителями хирургической абдоминальной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются *E. coli* (45,2%), *Klebsiella spp.* (16,6%), грибы рода *Candida* (14,3%), *Proteus spp.* (11,9%), а у пациентов без диабета - *E. coli* (57,1%), *Enterococcus faecalis* (14,3%), *Streptococcus spp.* (11,1%).

У пациентов основной группы выявлен высокий уровень резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда I-IV поколения (51-23%), гентамицину (34%), ингибиторзащищенному амоксициллину (26%), метронидазолу (24%), а у больных контрольной группы резистентность к антимикробным препаратам цефалоспоринового ряда III-IV поколения составила 46-14%, ингибиторзащищенному амоксициллину к гентамицину - 45,8%, нечувствительными к ципрофлоксацину и левофлоксацину были 51-54% штаммов. Высокую активность в отношении *E. coli* в обеих группах проявляли карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин.

Среди выделенных штаммов *Klebsiella spp.* в основной группе большинство сформировало высокую устойчивость к цефалоспорином I-IV

поколений (85-68%), аминогликозидам: резистентность к гентамицину составила 68%, к амикацину – 50%, ципрофлоксацину – 76%, амоксициллин/клавуланату – 46%. Карбапенемы характеризуются высокой активностью в отношении *Klebsiella* (93%).

Резистентность к флуконазолу грибов рода *Candida* у пациентов с СД 2 типа составила 15%, а у пациентов без диабета – 9%.

Штаммы *Proteus spp.*, выделенные у пациентов основной группы, были наиболее резистентны к амоксициллин/клавуланату и цефотаксиму – 32% и 22% соответственно. Дорипенем и меропенем проявляли 100% активность в отношении всех штаммов, высокая чувствительность также отмечена у цефтазидима и амикацина.

У пациентов контрольной группы штаммы *Enterococcus faecalis* являлись высоко чувствительными к карбапенемам (дорипенем и меропенем), фторхинолонам II-III поколения (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Выявлен высокий уровень резистентности к аминогликозидам.

Высокая активность антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов III-IV поколения, фторхинолонов, карбапенемов выявлена в отношении штаммов *Streptococcus spp.*, высеянных у пациентов без диабета. Низкая чувствительность стрептококков к аминогликозидам объясняется их природной устойчивостью к данной группе АБП.

В четвертой главе изложены результаты сравнительной оценки эффективности и оптимизация антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях у больных с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без диабета.

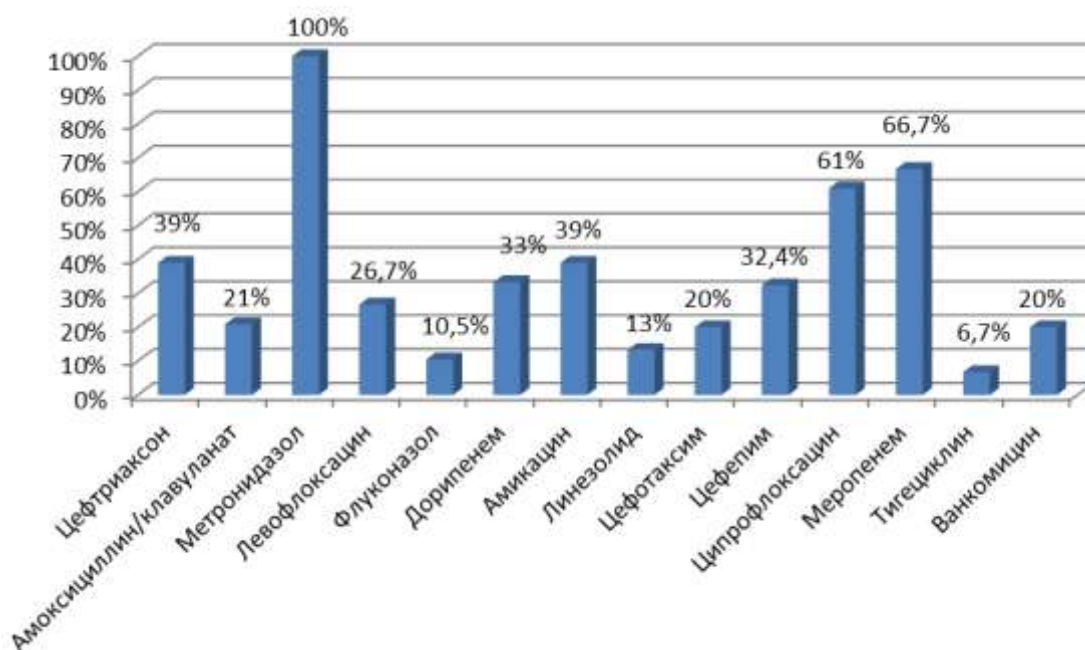


Рис. 3. Структура врачебных назначений антибактериальных препаратов.

Пациентам обеих групп в первые сутки после оперативного вмешательства назначалась эмпирическая антибактериальная терапия с учетом предполагаемых возбудителей абдоминальной инфекции согласно Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 и Методическим рекомендациям Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение».

По результатам проведенного исследования удельный вес нитроимидазолов (метронидазол) при лечении ГСО составил 100%, что объясняется наличием анаэробной флоры при интраабдоминальных инфекциях.

Среди антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов используются цефалоспорины III и IV поколения, из них больший удельный вес занимают – цефтриаксон (39%) и цефепим (32,4%), реже использовался цефотаксим (20%). Назначений цефалоспоринов I и II поколения зарегистрировано не было.

Антибактериальным препаратом группы аминогликозидов III поколения представлен амикацином (39%). Аминогликозиды I и II поколений не использовались из-за их высокой резистентности к возбудителям интраабдоминальной инфекции.

Среди препаратов группы фторхинолонов II и III поколения использовались ципрофлоксацин (61%) и левофлоксацин (26,7%).

При выделении флоры грибов рода *Candida* в схему антибактериальной терапии включался флуконазол (10,5%). Вориконазол и каспофунгин не использовали из-за высокой стоимости лечения.

Пенициллины были представлены единственным препаратом – амоксициллин/клавуланат (21%), который использовали у пациентов основной группы.

Антибактериальные препараты группы карбапенемов представлены меропенемом (66,7%) и дорипенемом (33%).

Группа оксазолидинонов представлена линезолидом (13%), который использовали у пациентов с СД 2 типа. Объем потребления при тяжелом сепсисе составил 23,8%, при септическом шоке – 7,1%.

Антибактериальный препарат тетрациклинового ряда из группы глицилциклинов – тигециклин (6,7%) применялся в основной группе пациентов, т.к. важным аспектом безопасности является возможность его применения у больных с почечной недостаточностью без коррекции дозы и активность в отношении полирезистентных возбудителей. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных микроорганизмов, таких как MRSA, VRE, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, большинство видов *Acinetobacter spp.* Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных бактерий и анаэробов. Тигециклин не активен против *Pseudomonas aeruginosa*. Также

некоторые представители семейства Enterobacteriaceae, такие как *Proteus* spp., обладают сниженной чувствительностью к тигециклину.

Гликопептиды были представлены ванкомицином (20%), который использовали в комбинации с карбапенемами у пациентов основной группы с тяжелым сепсисом.

Монотерапия встречалась в 48,5% случаев, комбинированная терапия - в 71,5% случаев за весь период госпитализации.

Таблица 1

Продолжительность госпитализации больных основной группы в зависимости от причин развития ГСО

Причина развития ГСО		Число больных	Реанимационный койко/час, (M±m)	Длительность госпитализации, койко-дни, (M±m)
С/п ЭПСТ с развитием панкреонекроза		21 (50%)	508±2,2	39±14,6
Холангиогенные абсцессы печени		7 (17%)	495±3,2	33±11,3
Послеоперационные интраабдоминальные абсцессы	Спленэктомия	13 (31%)	496±1,7	32±9,5
	Резекция желудка	1 (2%)	502	34±8,2
Итого		42 (100%)	500,2±2,0	34,5±10,7

Продолжительность госпитализации больных контрольной группы в зависимости от причин развития ГСО

Причина развития ГСО		Число больных	Реанимационный койко/час, (M±m)	Длительность госпитализации, койко-дни, (M±m)
С/п ЭПСТ с развитием панкреонекроза		35 (56%)	325±4,9	28±11,7
Холангиогенные абсцессы печени		14 (22%)	344±6,8	39±9,2
Послеоперационные интраабдоминальные абсцессы	Спленэктомия	8 (12%)	331±2,5	30±7,7
	Резекция желудка	6 (10%)	324±3,5	32±8,6
Итого		63 (100%)	331±3,7	32,3±9,1

У больных основной группы время пребывания в реанимационном отделении значительно больше (331 (в контрольной группе) против 500,2 часов), что связано с тенденцией к затяжному течению инфекционного процесса, стойкостью воспалительных изменений, выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена, (U-критерий, $p < 0,05$).

Эффективность применения антибактериальных препаратов оценивали по следующим показателям: уровень лейкоцитов в крови, скорость оседания эритроцитов, термометрия, лейкоцитарный индекс интоксикации, СРБ, прокальцитонин, интегральные шкалы APACHE III и SOFA.

Рекомендации по выбору антимикробных средств для лечения абдоминальной инфекции основаны как на данных систематических обзоров и метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований, так и на мнении экспертов. Рекомендации по целенаправленной антибактериальной терапии абдоминальных инфекций представлены в таблице 3.

Выбор антимикробных препаратов для лечения абдоминальной
инфекции установленной этиологии

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Грамотрицательные		
<i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> (БЛРС–)	Цефалоспорины III – IV поколения Пиперациллин/тазобактам Фторхинолоны	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем) Цефоперазон/сульбактам
<i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> (БЛРС+)	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем)	Цефоперазон/сульбактам Тигециклин
<i>Enterococcus spp.</i> <i>Proteus spp.</i>	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем, эртапенем)	Цефепим Фторхинолоны
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Цефтазидим Цефепим	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгин
Грамположительные		
<i>Enterococcus faecalis</i> , чувствительный к ампициллину и аминогликозидам	Ампициллин Бензилпенициллин	Ампициллин/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i> , устойчивый к ампициллину	Ванкомицин ± ампициллин Линезолид	Тигециклин
<i>Streptococcus spp.</i>	Ампициллин Цефотаксим Цефтриаксон	Карбапенем Левифлоксацин Моксифлоксацин

В пятой главе изложены результаты проведенного проспективного исследования распространенности, микробиологической структуры ГСО, данных антибиотикорезистентности и назначения эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии.

В результате проведенного микробиологического исследования в группе больных с СД 2 типа выявлено, что в структуре возбудителей ГСО лидирующую позицию занимает *E. coli* (45,2%). Полученные результаты сходны с литературными данными, согласно которым *E. coli* является наиболее частым (40-45%) возбудителем ГСО в абдоминальной хирургии. Частыми возбудителями ГСО у пациентов с диабетом по данным проведенного исследования были также *Candida spp.* (14,3%), *Klebsiella spp.* (16,6%), *Proteus spp.* (11,9%).

Антибактериальная терапия абдоминального сепсиса в последние годы осложняется стремительным ростом резистентности возбудителей ГСО органов брюшной полости к различным классам антимикробных препаратов.

Согласно результатам проведенного исследования, выявлен высокий уровень резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда I-IV поколения (23-51%), гентамицину (34%), ингибиторзащищенному амоксициллину (26%), метронидазолу (24%). Высокую активность в отношении *E. coli* проявляли левофлоксацин, карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин, линезолид и тигециклин. Полученные результаты, во-первых, свидетельствуют о высоком риске у пациентов с диабетом развития абдоминального сепсиса, вызванных резистентными штаммами *E. coli*, во-вторых, это может свидетельствовать о высоком уровне региональной антибиотикорезистентности кишечной палочки, что требует проведения дополнительного мониторинга резистентности *E. coli* в нашем регионе.

Среди выделенных штаммов *Klebsiella spp.* большинство сформировало высокую устойчивость к цефалоспорином I-IV поколений (68-85%), аминогликозидам: резистентность к гентамицину составила 68%, к

амикацину – 50%, ципрофлоксацину – 76%, амоксициллин/клавуланату – 46%. Карбапенемы характеризуются высокой активностью в отношении *Klebsiella* (93%).

Штаммы *Proteus spp.* были наиболее резистентны к амоксициллин/клавуланату и цефотаксиму – 32% и 22% соответственно. Дорипенем и меропенем проявляли 100% активность в отношении всех штаммов, высокая чувствительность также отмечена у цефтазидима и амикацина.

При сравнительной оценке эффективности антибактериальной терапии у обеих групп выявлено достоверное увеличение потребления антибактериальных препаратов, а также сроков пребывания в стационаре у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($\chi^2=9,35$, $df=1$, $p=0,0016$).

По результатам локального мониторинга резистентности возбудителей нами предложен перечень АБП для эмпирической терапии. Дальнейшая тактика назначения антибактериальных препаратов зависит от результатов бактериологического исследования и определяет структуру этиотропной АБТ.

Рекомендации большинства отечественных, зарубежных авторов и результаты нашего исследования совпадают, что в качестве основных препаратов лечения ГСО в абдоминальной хирургии у больных с СД 2 — это карбапенемы, фторхинолоны III-IV поколения, цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные цефалоспорины, ингибиторзащищенные б-лактамы и антианаэробные препараты. Наиболее широким спектром, охватывающим практически все этиологические значимые возбудители, несомненно, обладают карбапенемы и защищенные антисинегнойные препараты, которые могут назначаться в режиме монотерапии. Идеальными препаратами для монотерапии служат карбапенемы (Меропенем, Дорипенем), ингибиторзащищенные б-лактамы (Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат) и ингибиторзащищенный цефалоспорин (Цефоперазон/сульбактам).

По данным проведенного исследования стартовая эмпирическая монотерапия у пациентов с ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа была зарегистрирована в 97,6% случаев и была представлена в 47,6% случаев цефалоспоридами III и IV поколения (цефотаксим и цефепим), а в 50% случаев – β -лактамым антибиотиком (амоксициллин/клавуланат). Комбинированная стартовая эмпирическая терапия использовалась в 2,4% случаев и представлена антибактериальным препаратом пенициллинового ряда (амоксициллин/клавуланат) с метронидазолом. Выбор препаратов соответствовал протоколу ведения сепсиса в 52,4% случаев.

Однако, решающее значение при выборе препаратов для эмпирической терапии ГСО органов брюшной полости имеет спектр основных возбудителей и их показатели резистентности. По данным многоцентровых клинических исследований, показатели резистентности основных возбудителей абдоминального сепсиса существенно варьируют в отдельных регионах. Это определяет необходимость использования при выборе препаратов для лечения ГСО локальных (региональных) данных о резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования по частоте встречаемости ГСО у пациентов на фоне СД типа 2 схожи с данными официальной статистики. Полирезистентные и панрезистентные штаммы микроорганизмов у больных СД типа 2 обуславливают тенденцию к увеличению длительности течения ГСО и высокий риск развития септического шока. Внедрение мер персонализированного подхода по оптимизации раннего проведения антибиотикотерапии является одним из важнейших мероприятий по профилактике и лечению ГСО.

ВЫВОДЫ

1. Структура врачебных назначений антибактериальных препаратов при фармакотерапии ГСО органов брюшной полости у пациентов обеих групп представлена: амоксициллин/клавуланат (21%), цефтриаксон (39%), цефотаксим (20%), цефепим (32,4%), метронидазол (100%), левофлоксацин (26,7%), цiproфлоксацин (61%), дорипенем (33%), меропенем (66,7%), тигециклин (6,7%), амикацин (39%), флуконазол (10,5%), ванкомицин (20%), линезолид (13%).

2. Стартовая эмпирическая монотерапия у пациентов с ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа зарегистрирована в 97,6% случаев. В качестве стартовой терапии в зависимости от характера заболевания и вида оперативного вмешательства назначены цефалоспорины III и IV поколения, амоксициллин/клавуланат. Комбинированная стартовая эмпирическая терапия использована в 1 случае (2,4%) и представлена антибактериальным препаратом пенициллинового ряда (амоксициллин/клавуланат) с метронидазолом. Выбор препаратов соответствует протоколу ведения сепсиса в 82,4% случаев.

3. Согласно результатам проведенного проспективного исследования основными возбудителями ГСО органов брюшной полости, развившихся на фоне СД 2 типа, у пациентов являются *E. coli* (45,2%), *Candida spp.* (14,3%), *Klebsiella spp.* (16,6%), *Proteus spp.* (11,9%), *Enterococcus spp.* (4,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,1%), а у больных без диабета - *E. coli* (57,1%), *Enterococcus faecalis* (14,3%), *Streptococcus spp.* (11,1%), *P. aeruginosa* (9,5%), *Candida spp.* (7,9%). Таким образом, по результатам микробиологического мониторинга у больных с ГСО на фоне СД 2 выявлено большее количество возбудителей сепсиса, чем у больных без СД (6 против 5).

4. У пациентов с ГСО на фоне СД типа 2 выявлен высокий уровень региональной резистентности *E.coli* к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда I-IV поколения (51-23%), гентамицину (34%),

ингибиторзащищенному амоксициллину (26%), метронидазолу (24%). Высокую активность в отношении *E.coli* проявляют левофлоксацин, карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин, линезолид и тигециклин. Среди выделенных штаммов *Klebsiella spp.* у большинства сформирована высокая устойчивость к цефалоспорином I-IV поколений (85-68%), аминогликозидам: резистентность к гентамицину составляет 68%, к амикацину – 50%, ципрофлоксацину – 76%, амоксициллин/клавуланату – 46%. Карбапенемы характеризуются высокой активностью в отношении *Klebsiella* (93%). Штаммы *Proteus spp.* наиболее резистентны к амоксициллин/клавуланату и цефотаксиму – 32% и 22% соответственно.

5. По результатам фармакоэпидемиологического исследования первое место по объему потребления антибактериальных препаратов за весь период лечения в ОАиР в обеих группах занимают цефалоспорины III-IV поколения ($17,92 \pm 1,8$) DDD, второе - разделили между собой группа нитроимидазолов (метронидазол) и азолы (флуконазол), имеющие равный объем потребления - ($13,54 \pm 1,8$) и ($13,56 \pm 1,7$) DDD соответственно, третье – карбапенемы меропенем ($12,4 \pm 1,2$) и дорипенем ($11,8 \pm 1,8$) DDD, четвертое место занимают фторхинолоны II-III поколения ципрофлоксацин ($6,58 \pm 1,4$) и левофлоксацин ($6,6 \pm 1,2$) DDD, пятое – аминогликозиды III поколения амикацин ($5,3 \pm 1,4$) DDD. Меньший объем потребления занимают: ингибитор-защищенные аминопенициллины амоксициллин/клавуланат ($4,83 \pm 1,7$) DDD, гликопептиды - ванкомицин ($1,79 \pm 0,8$) DDD, глицилциклины – тигециклин ($1,8 \pm 0,4$) DDD, оксазолидиноны - линезолид ($1,44 \pm 0,2$) DDD.

6. Эффективность проводимой АБТ при ГСО у больных с СД 2 типа коррелирована с показателями маркеров сепсиса крови – ПКТ, СРБ, ЛИИ и оптимизирована благодаря дифференцированному подходу при назначении антибактериальных препаратов, индивидуальному и обоснованному выбору эмпирической и этиотропной АБТ, что позволяет сократить сроки лечения ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

7. В схемах эмпирической стартовой терапии ГСО органов брюшной полости, развившихся на фоне СД 2 типа, наиболее эффективно ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни) использовать цефалоспорины III поколения в сочетании с нитроимидазолами, направленными на широкий спектр возбудителей с переходом на де-эскалационную терапию с учетом результатов микробиологического исследования и данных региональной антибиотикорезистентности. Представителями де-эскалационной терапии на основании полученных данных у пациентов основной группы являются – тигециклин (16,6%), линезолид (33,3%) или комбинация дорипенема с ванкомицином (50%), а у пациентов контрольной группы де-эскалация представлена карбапенемами в виде монотерапии (68%) или в комбинации с аминогликозидами (32%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании протокола ведения сепсиса рекомендуем использовать в качестве схем эмпирической стартовой терапии у пациентов с ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), также допустимо использование защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, гентамицин), цефалоспорины и фторхинолоны целесообразно комбинировать с метронидазолом. При тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью (APACHE III более 15 баллов) наиболее эффективно применять карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) или цефалоспорины IV поколения цефепима в сочетании с метронидазолом или фторхинолоном III-IV поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин).

2. Эффективность применения антибактериальных препаратов в реальной клинической практике необходимо оценивать по основным критериям сепсиса: уровень лейкоцитов в крови, скорость оседания эритроцитов, термометрия, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-

реактивный белок, прокальцитонин, интегральные шкалы APACHE II и SOFA.

3. Рекомендуем ежегодное проведение мониторинга уровня резистентности антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей ГСО органов брюшной полости для разработок алгоритмов адекватной антимикробной терапии с учетом данных локальной и региональной резистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК
РФ**

1. Дробков М.А. Фармакоэпидемиологическое изучение структуры назначения антибактериальных препаратов больным с гнойно-септическими осложнениями на фоне сахарного диабета 2 типа / М.А. Дробков, Н.В. Рогова, А.Н. Акинчиц, Д.М. Сердюкова // Вестник ВолгГМУ. – 2015. - № 1 (53) – С. 35-37.

2. Дробков М.А. Структура и региональные показатели резистентности возбудителей гнойно-септических осложнений у больных с СД типа 2 в абдоминальной хирургии / Н.В. Рогова, М.А. Дробков, А.Н. Акинчиц, Д.М. Сердюкова // Вестник ВолгГМУ. – 2015. - № 2 (54) – С. 53-57.

3. Дробков М.А. Особенности течения гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии у больных с сахарным диабетом типа 2 / М.А. Дробков, Н.В. Рогова, А.Н. Акинчиц, О.И. Бутранова // Вестник ВолгГМУ. – 2015. - № 3 (55) – С. 78-81.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГСО – гнойно-септические осложнения

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации

ПКТ – прокальцитонин

РАСХИ – Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СРБ – С-реактивный белок

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

АТС - Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

АРАСНЕИИ - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений)

DDD - Defined Daily Dose

MRSA – Methicillin-resistant (метициллин-резистентный) *Staphylococcus aureus*

SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessment (Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом)

VRE - Vancomycin-resistant *Enterococcus* (энтерококки, которые развили устойчивость (резистентность) к антибиотику ванкомицин)

Дробков Михаил Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать __. __. 2017 г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная усл.-печ. л. __.

Усл. изд. л. __ Тираж 100 экз. Заказ __

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Волгоград – 2017