ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Рогова Наталия Вячеславовна

Научный консультант:

д.м.н. Акинчиц Александр Николаевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление
Список используемых сокращений
Введение
Глава 1. Гнойно-септические осложнения хирургических заболеваний
органов брюшной полости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа:
состояние проблемы и современная стратегия антибактериальной терапии
(обзор литературы)
1.1 Общая характеристика гнойно-септических осложнений в
абдоминальной хирургии у пациентов на фоне сахарного диабета 2
типа12
1.2 Современные аспекты тактики антибактериальной терапии гнойно-
септических осложнений в абдоминальной хирургии у больных с
сахарным диабетом 2 типа24
Глава 2. Материал и методы исследования
2.1 Общая характеристика клинического материала
2.1.1 Дизайн 1-го этапа исследования
2.1.2 Дизайн 2-го этапа исследования
2.1.3 Общая характеристика пациентов второго этапа исследования34
2.1.4 Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа41
2.2 Характер и методы проводимых исследований
Глава 3. Структура возбудителей и их региональная
антибиотикорезистентность у пациентов с гнойно-септическими
осложнениями органов брюшной полости на фоне сахарного диабета 2 типа и
у больных без нарушения углеводного обмена
3.1 Фармакоэпидемиологический (ATC/DDD) анализ потребления
антибактериальных препаратов в условиях реанимационного
отделения49

3.2 Микробиологическая структура возбудителей гнойно-септически	X
осложнений у пациентов с хирургической патологией органов брюшно	й
полости5	1
3.3 Показатели региональной антибиотикорезистентности возбудителе	й
хирургической абдоминальной инфекции у пациентов с сахарны	M
диабетом 2 типа и без нарушения углеводного обмена5	6
3.4 Заключение	55
Глава 4. Сравнительная оценка эффективности и оптимизаци	R
антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений у больных	c
сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без диабета	
4.1 Варианты эмпирической и этиотропной антибактериальной терапи	И
при гнойно-септических осложнениях с учетом регионально	й
чувствительности в проспективном этапе исследования6	8
4.2 Анализ сроков пребывания в ОАиР и эффективност	ГЬ
антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений у больны	ΙX
с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без диабета7	6
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	2
Выводы9	8
Практические рекомендации10	1
Список литературы10	2

Список используемых сокращений

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

АД – артериальное давление

АНК – ангиопатия нижних конечностей

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ГСО – гнойно-септические осложнения

ДН – диабетическая нефропатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

КОЕ – колониеобразующие единицы

КТ – компьютерная томография

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МАУ – микроальбуминурия

ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации

ПКТ – прокальцитонин

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СП – сепсис в сочетании с наличием гнойного очага

СРБ – С-реактивный белок

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

СШ – септический шок

ТС – тяжелый сепсис

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХАП – холангиогенные абсцессы печени

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ACCP/SCCM – American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (Американский колледж пульмонологов и Общество специалистов критической медицины)

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

ASA - American Association of Anaesthetists (Американская Ассоциация Анестезиологов)

ATC - Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

C. albicans – Candida albicans

C. tropical – Candida tropical

DDD - Defined Daily Dose

E. coli – Escherichia coli

IDF - Международная диабетическая федерация

Mn - Маннан

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

P. aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa

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)

Введение

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. Гнойносептические 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 [Гельфанд Б.Р., Александрова И.В., Волков В.Е., 2012, Дедов И.И., 2015а].

Летальность при сепсисе составляет 28%, а у пациентов с СД 2 типа достигает 69% [Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2011, Козлов Р.С., 2013]. 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 рандомизированном исследовании группы ученых Vander Berghe, Ritter K. G. и соавт. (2016) была установлена необходимость поддержания уровня гликемии не более 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).

Стратегия эффективности и безопасности АБТ во многом зависит от пути введения лекарственного препарата [Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Лейдерман И.Н., 2010, Дугин И., 2015]. 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 АБП. возбудителей применяемым профиль основных К при ЭТОМ антибиотикорезистентности может иметь выраженные региональные особенности. В связи с этим актуальным является разработка алгоритма по выбору АБП на основании результатов изучения этиологической структуры и локальных данных резистентности возбудителей [Богомолова Н.С., Кузнецова С.М., Большаков Л.В., 2015].

Вышеизложенное определяет актуальность работы, необходимость изучения практического опыта для разработки и внедрения 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 Российской Федерации.

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 социально-экономическийх затрат.

Данное исследование позволяет оптимизировать антибиотикотерапию у пациентов с ГСО в ОАиР Клиники №1 гор. Волгограда.

Цель исследования

Оптимизировать фармакотерапию на основании полученных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов с гнойносептическими осложнениями в абдоминальной хирургии на фоне СД 2 типа.

Задачи исследования

- 1. Провести фармакоэпидемиологическое исследование структуры врачебных назначений в многопрофильном стационаре города Волгограда антибактериальных препаратов пациентам с гнойно-септическими осложнениями на фоне СД 2 типа в отделении анестезиологии и реанимации 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 эффективность проводимой антибактериальной терапии, коррелированной 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

В результате проведенного проспективного исследования были проанализированы сведения о частоте и структуре возбудителей гнойносептических осложнений на фоне СД 2 типа.

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 (ATC/DDD анализ) потребления антибактериальных препаратов в отделении анестезиологии и реанимации Клиники №1.

Впервые разработаны рекомендации по рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических осложнений у пациентов с СД 2 типа на основании данных о локальной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Теоретическая и практическая значимость работы

- 1. Полученные данные позволяют изучить и своевременно скоррегировать 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 (фармакоэпидемиологический (ATC/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 мониторирование уровня региональной чувствительности антибактериальных препаратов 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 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

Структура и объем работы

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.

Глава 1. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общая характеристика гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии у пациентов на фоне сахарного диабета 2 типа

Под термином «абдоминальный сепсис» (АС) в настоящее время понимают патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы [62, 109, 126]. АС и степень его тяжести являются последовательными стадиями органной дисфункции, когда в ответ на инфекцию различной этиологии и действие эндогенных медиаторов развивается генерализованная воспалительная реакция организма, которая приводит к недостаточности функции одного и более органов или систем, или летальному исходу [123]. По данным различных авторов в зависимости от клинического варианта течения данного процесса уровень летальности достигает от 22,4% [5, 7, 211, 221] до 90-92,3% [138, 139, 141].

У пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости на фоне СД 2 типа имеется более высокий риск развития синдрома системной воспалительной реакции вследствие следующих причин:

- предшествующее в анамнезе назначение антибактериальных препаратов;
- распространение госпитальных штаммов полирезистентных возбудителей;
- уровень декомпенсации углеводного обмена.

В настоящее время клинической интерпретацией патогенеза сепсиса являются критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) (1992).

Патогенез сепсиса представлен стадийностью процесса:

1. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) характеризуется наличием двух или более критериев:

- температура тела > 38°C или < 36°C;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 уд/мин;
- частота дыхательных движений (ЧДД) > 20/мин или $PaCO_2 < 32$ мм.рт.ст.;
- лейкоцитоз $> 12x10^9$ /л или $< 4x10^9$ /л или незрелых форм> 10%.
- 2. Сепсис жизнеугрожающая органная дисфункция с тканевой гипоперфузией, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекционный процесс. Органная дисфункция определяется показателем по шкале SOFA > 2 баллов. Нарушения перфузии характеризуются лактоацидозом, олигоурией или острым нарушением сознания [252].
- 3. Септический шок сепсис, сопровождающийся снижением периферического Определен потребностью кровотока. В вазопрессорной ΑД 65 мм.рт.ст. и поддержке ДЛЯ достижения среднего уровнем лактата >2 ммоль/л при отсутствии гиповолемии [252].

Диагноз АС может быть выставлен при наличии двух или более критериев ССВР при наличии или подозрении на бактериальную инфекцию. Инфекционная этиология ССВР может подтверждаться [176, 121]:

- положительным результатом микробиологического исследования;
- обнаружением лейкоцитов или микроорганизмов в жидких средах организма, которые в норме считаются стерильными;
 - перфорацией полого органа;
- наличием пневмонии при рентгенологическом исследовании с выделением у пациента гнойной мокроты.

Наличие имеющихся сопутствующих заболеваний (постинфарктный кардиосклероз, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет 2 типа) у пациентов с ГСО утяжеляет течение данного процесса и приводит к росту летальности. Сахарный диабет 2 типа — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в современном мире [58, 90]. Согласно последним данным Международной диабетической федерации (IDF) в конце 2015 года численность больных

сахарным диабетом в мире составила 415 млн человек и к 2040 году по прогнозам IDF сахарным диабетом на планете будут страдать 642 млн человек [59].

Течение ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа имеет более затяжной и агрессивный характер течения, удлиняются сроки лечения и ухудшается прогноз болезни, что сопровождается декомпенсацией углеводного обмена [188, 228]. Гипергликемия и повышение количества кетоновых тел, и развитие снижение резервной щелочности в крови общего ацидоза, микроангиопатия И макроангиопатия ведут резкому снижению сопротивляемости организма к инфекции. Несмотря на очевидные успехи микробиологической диагностики, применение различных включающих высокоэффективные препараты нового поколения, летальность при ГСО на фоне СД 2 типа остается высокой и достигает 30-40% [7, 8, 73, 74].

Достоверные возбудителей данные 0 чувствительности интраабдоминальных инфекций во всем мире ограничены, что до сих пор остается актуальной проблемой. АС и его осложнения являются основной причиной смерти в ОАиР и занимают 11-е место среди всех причин смертности населения [24, 27, 128, 129]. Данные по распространенности АС в различных странах значительно варьируют: в США – 300 случаев/100 000 населения, во Франции - 50 случаев/100 000 населения, в Австралии - 77 случаев/100 000 населения. Обобщенные данные исследования EPIC II, включающее 76 стран по всему миру являющееся самым крупным за последние эпидемиологическим исследованием, в целом соответствуют многоцентровым данным EPIC II по России, но частота инфекций в нашей стране несколько выше. Частота интраабдоминальной инфекции среди пациентов ОАиР в западных странах составляет 50,9%, а в России – 58%, при этом инфекционные осложнения приводили к развитию сепсиса в 43,9%, тяжелого сепсиса – в 43%, септического шока – в 4,1% наблюдений [75, 76, 77, 79, 97, 99, 102].

Абдоминальный сепсис имеет определенные характерные эпидемиологические и клинические особенности. Одним из главных условий назначения адекватной терапии при АС является идентификация источника

инфекции. Более 90% случаев развития АС обусловлено бактериальной инфекцией, при этом за последние несколько лет грамотрицательный и грамположительный АС встречается с одинаковой частотой (49,5% и 47,4% соответственно) [12, 15, 16]. Инфекции, вызванные грибами, и, в частности, Candida spp., также могут приводить к развитию АС [134, 135, 136, 161, 231, 237].

Микробиологическая идентификация источника инфекции у пациентов с ГСО представляет собой первоочередную задачу, т.к. своевременная ранняя диагностика интраабдоминальной инфекции позволяет провести эффективную АБТ, что способствует увеличению процента выживаемости пациентов с АС и снижению показателей резистентности к АБТ [42, 43, 45, 46, 47, 230]. Это связано с наличием у большинства микроорганизмов развитых механизмов защиты от действия АБТ. Установленными механизмами защиты микроорганизмов являются: наличие плазмид резистентности, образование слизистых капсул и биопленок, продукция разрушающих антибиотики ферментов.

По данным Г.А. Котляровой и соавт. (2009) были проанализированны различные литературные источники за последние 27 лет, на основании которых из крови больных с АС выделено около 75 различных видов микроорганизмов, видовой состав представлен в основном резистентными формами. Энтерококки, особенно E. faecium, обладают широким спектром природной резистентности. Кроме того, они легко приобретают устойчивость ко многим другим антибиотикам. В последние годы энтерококки стали одними из частых госпитальных патогенов, увеличивающих летальность до 61%. По данным Р. Barie энтерококки от 42% до 60% высоко резистентны к пенициллину, цефалоспоринам 2-го поколения, ванкомицину, a высокоактивными антибактериальными препаратами являются цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны и аминогликозиды [234, 235, 239]. Для энтерококков ведется отдельная для E. faecalis и E. faecium регистрация резистентности к ампициллину, ванкомицину и высоким дозам гентамицинана на базе Европейского центра по контролю за заболеваемостью. Абдоминальный сепсис, вызванный медленно растущими грамотрицательными бактериями в стандартных кровяных культурах,

составляет от 6 до 14% от общего числа возбудителей, что требует длительного времени инкубации. Это затрудняет их идентификацию и приводит к позднему началу этиотропной терапии.

В целом грамотрицательные бактерии в структуре АС у пациентов без СД 2 типа составляют 12% и чаще всего представлены семейством Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella spp., **Proteus** spp.) И неферментирующими грамотрицательными бактериями (Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.). У больных с ГСО на фоне СД 2 типа в 45,2% случаев превалирует грамотрицательная флора, среди которой основную позицию занимает Е. Coli, в 4,8%-16,6% случаев возбудителями могут быть Р. aeruginosa, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterococcus spp. [25, 26, 28]. Следует отметить, что по результатам микробиологического мониторинга у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа отмечается более высокий диагностический титр возбудителей, что на 42,9% больше, чем у больных без сахарного диабета. Резистентность большинства грамотрицательных микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии в обеих группах пациентов достигает 55-95% [134, 137, 142, 143].

Большая часть энтеробактерий являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что клинически характеризуется неэффективностью цефалоспоринов всех поколений. Также способность к продукции БЛРС часто ассоциирована с резистентностью к фторхинолонам (82,6%) и аминогликозидам (86,7%) [157, 158, 159].

В России за последние 4 года в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей ГСО (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов у подавляющего большинства исследованных штаммов Enterobacteriaceae (всего 573) обнаружена продукция БЛРС, в том числе, у 90,6% К. pneumoniae и 82,1% Е. coli. В данном исследовании энтеробактерии составили 33,7% всех выделенных бактериальных возбудителей. Основными представителями были Klebsiella pneumoniae (16,9%), Escherichia coli (7,9%) и Enterobacter cloacae (2,6%). Из них были нечувствительны к цефотаксиму 83,8% штаммов энтеробактерий, цефтазидиму – 81,3%, цефепиму – 79,1%.

В антимикробная терапия AC настоящее время осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация большое социально-экономическое При имеет значение. неэффективности стартовой АБТ используются антибактериальные средства второго и третьего ряда, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, менее благоприятным профилем безопасности и не всегда доступны 81, 149]. Актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов [191, 193, 241].

Крайне неблагоприятным явлением у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа является формирование феномена панрезистентности – устойчивости ко всем зарегистрированным и рекомендованным для терапии антибактериальным препаратам. Прежде всего это касается Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter spp., свободно живущих во внешней среде бактерий и обладающих крайне высокой способностью К экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости, ведущих к повышению летальности и материальных затрат [11, 17, 19]. Ввиду крайне высокого уровня резистентности данных возбудителей у больных с ГСО на фоне СД 2 типа в настоящее время в качестве эмпирической АБТ рекомендуется использовать комбинации как минимум ДВУХ антибактериальных препаратов, которые обладают максимальной активностью в отношении указанных микроорганизмов в сочетании с другим антисинегнойным препаратом [8, 10].

Широкое и бесконтрольное применение антибиотиков способствует увеличению случаев микотического АС. Риск возникновения кандидозного АС повышается у больных с высоким индексом тяжести общего состояния по интегральным шкалам APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), длительно пребывающих в ОАиР, находящихся на парентеральном питании, требующих лечебной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), получающих стероиды, с тяжёлой почечной дисфункцией [32, 33, 215, 216, 219].

ГСО у пациентов на фоне СД 2 типа протекают с высокой гипергликемией, выраженной глюкозурией, кетонурией, исходно имеющимся иммунодефицитом, функциональными нарушениями со стороны печени и почек, что способствует более раннему присоединению диссеминированного кандидоза. Наиболее частыми возбудителями кандидозного сепсиса являются Candida albicans (C. albicans) и Candida tropical (C. tropical). В ходе многоцентрового проспективного исследования ПеГАС III (2006-2009 гг.) у пациентов с ГСО без сопутствующей эндокринной патологии частота встречаемости С. albicans составляет 15-60%, С. tropical – 5-15%, а у больных с СД 2 типа - 17-69% и 8-22% соответственно [20, 21].

В соответствии с опубликованными результатами исследований у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа рекомендовано поддержание уровня гликемии не более 10 ммоль/л [252]. Подтверждено значительное снижение летальности на 4,6-8% у пациентов, которым постоянно контролировался и коррегировался уровень гликемии. Высокий уровень гликемии, требующий внутривенной коррекции инсулином короткого действия через перфузор более 7 ЕД/час — фактор неблагоприятного исхода у больных с сепсисом [248]. Состояние углеводного обмена оценивается по данным исследования «тощаковой гликемии», суточному профилю гликемии, величине гликированного гемоглобина нефропатия (НЬА1с). Диабетическая независимый фактор прогрессирующей полиорганной недостаточности с эндогенной интоксикацией у пациентов с ГСО [152, 155].

Прогноз для течения и исхода абдоминального сепсиса в значительной степени определяется целым рядом специфических для исследуемой патологии показателей [34, 89, 93]. Такими показателями являются степень реактивности организма и выраженность иммунодефицита, наличие или отсутствие органной недостаточности, выраженность интоксикационного синдрома, лихорадка и ее динамика на фоне проводимой антибактериальной терапии, вид возбудителя болезни. Практически все эти показатели определяют тяжесть течения заболевания и связаны с активностью инфекционного процесса [6, 9, 36, 37, 205].

На основании интегральных шкал APACHE III и SOFA, включающими в себя физиологические показатели (температуру тела, артериальное давление, частоту дыхания), показатели оксигенации, рН крови, калий и натрий плазмы крови, креатинин сыворотки крови, гематокрит, число лейкоцитов периферической крови, Глазго шкала комы вычисляется балл патофизиологических изменений, с которым суммируется балл возраста и балл хронических заболеваний состояний. Данные показатели И позволяют интерпретировать состояния В интегральной баллах, тяжесть шкале прогнозировать исход, пребывание в отделении интенсивной терапии [13, 14, 70].

Для диагностики интоксикационного синдрома И его тяжести используются лабораторные тесты. Лабораторные показатели делятся на рутинные (определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, величины скорости оседания эритроцитов (СОЭ), токсической нейтрофилов, шлаков крови) и специфические зернистости содержания (определение содержания лактата, прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка).

Оптимальным и простым методом регистрации является показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который в 1941 году Я.Я. Кальф-Калиф предложил для диагностики интоксикационного синдрома. ЛИИ является наиболее простым и достаточно информативным показателем тяжести интоксикации, используемым в клинической практике, расчет которого проводится по формуле:

$$(4$$
 мц. $+ 3$ ю. $+ 2$ п. $+$ с $)$ X (пл. кл. $+ 1)$ (мон. $+$ лимф.) X (э. $+ 1$),

где мц. - миелоциты; ю. - юные; п. - палочкоядерные; с. - сегментоядерные; пл. кл. - плазматические клетки; мон. - моноциты; лимф. - лимфоциты; э. - эозинофилы. В нормальных условиях показатель ЛИИ равен 0,3-1,5.

Прокальцитонин (ПКТ) – биохимический маркер для ранней диагностики, мониторинга тяжести течения сепсиса и оценки ССВР. Значительное повышение

прокальцитонина обнаруживают у пациентов с бактериальным сепсисом или септическим шоком. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови возрастает в течение 6-12 часов после генерализации инфекции [209]. Тест на прокальцитонин – критерий контроля эффективности лечения сепсиса, а также прогностический маркер [228]. Уровень ПКТ четко коррелирует с тяжестью воспалительного процесса:

- ПКТ < 0.5 нг/мл низкий риск сепсиса и/или септического шока;
- ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл "серая зона". Поставить диагноз сепсиса с уверенностью нельзя, рекомендуется повторить измерение в течение 6-24 часов;
- ПКТ > 2 нг/мл высокий риск сепсиса и/или септического шока (чувствительность 85%, специфичность 93%);
- ПКТ 10 нг/мл и выше бактериальный сепсис или септический шок. Такие уровни ПКТ указывают на высокий риск летального исхода.

По результатам мультицентровых исследований 1996–2011 гг. авторы сделали следующие выводы: в настоящее время сывороточные уровни ПКТ, применяемые для оценки эффективности антибиотикотерапии и формулировки решения о целесообразности повышения/снижения ее интенсивности, имеют только исследовательское применение. Тем не менее, сывороточная концентрация ПКТ имеет клиническое значение как маркера динамики развития сепсиса у пациентов ОАиР и показателя снижения интенсивности антиобиотикотерапии [252].

Пресепсин (ПСП) — это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса и септического шока [203]. Дальнейшие международные исследования, в том числе и многоцентровые, показали, что:

1) механизм повышения уровня пресепсина принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как интерлейкин-6, иниерлейкин-10, прокальцитонин, С-реактивный белок;

2) при индукции системных воспалений повышение пресепсина происходит до повышения указанных маркеров и быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса [35].

Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE III, SOFA [110].

Диагностические уровни пресепсина, пг/мл:

- < 200 сепсис может быть исключен;
- ≥300 системная инфекция (сепсис) возможны;
- \geq 500 умеренный риск развития системой инфекции (тяжелого сепсиса);
- ≥1000 высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE > 25 баллов.

С-реактивный белок (СРБ) определяется в сыворотке при различных воспалительных и некротических процессах и является показателем их острого течения. Повышение СРБ в крови начинается через 14-24 часа с момента начала воспаления и исчезает в ходе реконвалесценции. Уровень СРБ в сыворотке показывает интенсивность воспалительного процесса, и контроль за ним важен для мониторинга этих заболеваний [212].

В альтернативы инвазивному мониторингу качестве используют определение концентрации лактата плазмы, а также вено-артериальную разность по pCO2 (pV-aCO2) [78]. В исследовании J. Chertoff и соавт. было показано, что у пациентов со сниженным клиренсом лактата в течение 24-48 ч после начала терапии прогнозы были значительно хуже, чем у пациентов с нормальным клиренсом (p=0,006), а потребность в вазопрессорной поддержке выше (p=0,008) [198]. Как показывают результаты мультицентрового рандомизированного исследования Tim C. Jansen и соавт., терапия, направленная на снижение уровня лактата и нормализацию центральной венозной сатурации (ScvO2), у большой пациентов с сепсисом привела к значительному снижению подгруппы

смертности. Таким образом, было показано, что измерение концентрации лактата может быть эквивалентно более инвазивному измерению ScvO2 [214]. При развивается сепсис-ассоциированная сепсисе И септическом шоке гиперлактатемия, которая указывает на тканевую гипоксию. В модель оценки риска у пациентов с септическим шоком включили уровень лактата в крови, т.к. этот надежный биологический маркер позволяет определить степень тяжести заболевания [252]. С повышением летальности связана даже относительная гиперлактатемия (концентрации лактата в крови > 0.75 ммоль/л). определения адекватности доставки кислорода и обнаружения обширной тканевой гипоксии было предложено учитывать колебания концентрации лактата (так называемый «клиренс») во время лечения септических пациентов [32].

В диагностического лабораторного теста при инфекции рекомендовано использовать определение маннанового антигена и анти-маннановых антител в качестве дополнительных диагностических тестов. Маннан (Mn) является основным компонентом клеточной стенки С. albicans, составляя до 70% от сухого вещества клетки, и является одним из основных антигенов Candida, который циркулирует в крови при инфекции. Первоначальные что маннанемия преимущественно наблюдается наблюдения показали, отсутствие Мп-антител и наоборот, высокие уровни Мп-антител, как правило, не связаны с маннанемией. Выявление феномена баланса между циркуляцией Мп и Мп-антител в сыворотке пациентов привело к выводу, что с целью диагностики было бы полезно сочетанное выявление Мп-антигена и Мп-антител при помощи иммуноферментного анализа. При сочетанном определении Мп-антигена и Мпантител чувствительность составила 83% (95% ДИ, 79–87), специфичность – 86% (95% ДИ, 82–90) [153].

После установления диагноза AC и определения степени его тяжести необходимо определить источник инфекции и провести микробиологическую диагностику для выбора AБT, которая является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальных препаратов. Результаты этиотропной

терапии значительно лучше, чем эмпирической, то есть когда выбор антибиотика осуществляется при неустановленном возбудителе. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом [30, 31, 37, 196]. Микробиологическая диагностика сепсиса предполагает исследование:

- субстрата из вероятного очага инфекции в организме;
- периферической крови.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать следующие правила:

- кровь для исследования необходимо забирать до назначения АБТ. Если больной уже получает АБТ, то по возможности антибиотики следует отменить на 24 часа, после чего производить забор крови. При невозможности отмены антибактериального препарата, кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата;
- стандартным исследованием крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом в 30 минут в 2 флакона. При подозрении на грибковую этиологию необходимо использовать специальные среды. Оптимальным является забор 3-х проб крови, что повышает вероятность выявления возбудителя. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода;
- кровь для исследования необходимо забирать из периферической вены. Не допускается забор крови из периферического катетера, исключением является подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию;
 - необходимо тщательное соблюдение правил асептики;
- для нейтрализации антибактериальных факторов крови, включая комплемент, рекомендуется применять полианитол-сульфонат натрия 0,025-0,03%.

Современные автоматические методы исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост микроорганизмов в течение 6-8 часов инкубации

(до 24 часов), что позволяет через 24-48 часов получить точную идентификацию возбудителя. Отсроченное назначение АБТ снижает эффективность лечения.

Дальнейшая тактика назначения антибактериальных препаратов зависит от результатов бактериологического исследования И определяет структуру этиотропной АБТ. Оптимизация антимикробной терапии, включающая эмпирическое назначение заведомо эффективных антибиотиков, выбранных на основании локальных микробиологических данных, уже при начальных клиниколабораторных признаках абдоминальной инфекции позволяет сократить сроки лечения больных с сепсисом, снизить число послеоперационных осложнений и уровень летальности [96, 201, 204, 217]. С этих позиций изучение основных ΓCO, особенностей факторов развития ИХ этиологической структуры, существующей локальной антибактериальной резистентности и эффективности противомикробного лечения имеют большое значение для каждого лечебного учреждения и региона. Детальный анализ полученных данных позволит внести коррективы в АБТ и тем самым улучшить результаты лечения данной категории больных.

1.2 Современные аспекты тактики антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений в абдоминальной хирургии у больных с сахарным диабетом 2 типа

Проблема лечения ГСО у больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости сохраняет свою актуальность в настоящее время [1, 2, 31, 40, 43, 130, 131]. Несмотря на совершенствование методов хирургического лечения, появление целого ряда высокоэффективных антибактериальных и антисептических средств, количество гнойных осложнений не имеет тенденции к снижению и варьирует от 15 до 49 % [31, 35, 126, 147].

Результаты микробиологических исследований играют исключительную роль для назначения рациональной АБТ абдоминальной инфекции в хирургии. Микробиологическая диагностика позволяет идентифицировать резистентные

бактерии и своевременно оптимизировать режим назначения антибиотиков [33, 48, 53, 57].

По рекомендациям отечественных и зарубежных авторов после выявления возбудителя и определения его чувствительности к АБТ необходим переход с эмпирической терапии на антимикробные препараты более узкого спектра, т.е. проведение деэскалационной терапии [22, 83, 199, 200]. Подобная тактика позволяет не только повысить эффективность АБТ, но и избежать избыточного применения антимикробных препаратов — важного фактора развития резистентной бактериальной флоры [18, 209, 210, 222, 226]. Однако в настоящее время нет данных, насколько эффективна эта тактика у больных с ГСО на фоне СД 2 и как отличается у данной группы больных спектр возбудителей и их чувствительности к АБТ.

Оптимизация АБТ у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа в абдоминальной хирургии имеет ряд особенностей. Возбудителями ГСО у пациентов ОАиР являются мультирезистентные микроорганизмы (MRSA, Enterobacter spp., Proteus spp., P. aeruginosa и другие неферментирующие грамотрицательные палочки) [152, 177, 206]. По литературным данным отечественных авторов у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа чаще высеваются ассоциации различных возбудителей -30,2%, из них двухкомпонентные микробные ассоциации выделяются в 68,3% случаев и трехкомпонентные в 6,5% наблюдений, а у пациентов без сахарного диабета микробные ассоциации встречаются в 21,4% случаев [3, 5, 50, 52, 53], что требует назначения антибактериальных препаратов с расширенным спектром действия. Тяжесть состояния пациентов с ГСО не позволяет дожидаться получения результатов микробиологического исследования, включающего идентификацию возбудителя определение его чувствительности антибактериальным средствам. Этой категории больных необходимость назначения эмпирического лечения не вызывает сомнения [118, 120, 123, 171, 172].

С целью оптимизации антибактериальной терапии необходимо руководствоваться основными принципами назначения антимикробных препаратов:

- раннее начало антибактериальной терапии;
- назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам с последующим динамическим бактериологическим контролем [20, 29, 43, 44];
- применение больших доз антибиотиков [101], а, по мнению Савельева В.С., необходимо использование максимально допустимых доз;
- использование антибиотиков с бактерицидным действием [127, 244, 246];
- сочетание 2 3 антибактериальных препаратов, максимально перекрывающих спектр возможных возбудителей при отсутствии верификации гемокультуры [97, 98, 242, 247];
- внутривенное введение антибиотиков для создания адекватной концентрации в крови.

Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD (2015) на основании проведенного рандомизированного исследования отмечают, что существенных различий по фиксированной длительности курса АБТ при интраабдоминальной инфекции не выявлено.

Рекомендации большинства отечественных и зарубежных авторов в качестве основных препаратов лечения ГСО в абдоминальной хирургии у пациентов на фоне сахарного диабета 2 типа совпадают — это карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные цефалоспорины и антианаэробные препараты [124, 129, 206, 207, 236, 243]. Доказано, что ранняя и адекватная эмпирическая антибактериальная терапия абдоминального сепсиса приводит К снижению летальности и частоты осложнений, что заключается в применении комбинации антибиотиков с широким спектром активности, учитывая перечень потенциальных возбудителей с предполагаемой чувствительностью [116, 148, 165, 182, 183, 195]. В

исследовании KumarA. с соавт. (2012) было доказано, что с каждым часом задержки назначения адекватной АБТ летальность увеличивается на 7,6%.

Необходимо признать, что оптимальным режимом эмпирической терапии тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью являются карбапенемы, как препараты, к которым отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий [78, 233, 238, 240]. При выделении из крови или первичного очага инфекции этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения этиотропной терапии с учетом чувствительности [145, 146, 223, 225].

Рекомендации по выбору АБТ для лечения абдоминального сепсиса на фоне СД 2 типа основаны на данных систематических обзоров и исследователей из Cochrane Infections Diseases Group, 2012, которые провели метаанализ 55 рандомизированных контролируемых исследований. Выбор препарата проводится с учетом региональной резистентности возбудителя.

В настоящее время в этиологической структуре АС значительная роль принадлежит Е. coli, Enterococcus spp., Candida spp., Klebsiella spp., P. aeruginosa, Proteus spp. [23, 60, 76, 88, 173, 230].

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии ГСО органов брюшной полости преобладают энтеробактерии, характеризующиеся множественной резистентностью в результате продукции БЛРС. Частота таких штаммов в последнее десятилетие существенно увеличилась и составляет 50% [4, 38, 39, 49, 86, 192, 194]. Важным является факт снижения клинической эффективности фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее оптимальным режимом АБТ АС, вызванного БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, является назначение карбапенемов [144, 151, 160, 166, 169].

Большие сложности возникают при проведении АБТ ГСО органов брюшной полости, вызванных неферментирующими микроорганизмами – Klebsiella spp., P. aeruginosa. Оба микроорганизма характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным препаратам различных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии.

Оптимальным антибактериальным препаратом в случае выделения Klebsiella spp. являются цефоперазон/сульбактам и карбапенемы, а устойчивость наблюдается к фторхинолонам II поколения и другим бета-лактамным антибиотикам [82, 84, 92, 175, 180, 205, 232]. Общепринятым стартовым режимом АБТ псевдомонадной инфекции является цефтазидим или цефепим в сочетании с амикацином или пиперациллин/тазобактам. В качестве альтернативных препаратов следует рассматривать карбапенемы, фторхинолоны III-IV поколения [55, 56, 59, 189, 197, 203].

Грибковый сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (до 50%). Адекватная терапия ограничена в настоящее время 3 препаратами – флуконазолом, вориконазолом, каспофунгином [51, 54, 61, 227, 229, 231].

Стандартные схемы комбинированных режимов эмпирической АБТ у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости на фоне СД 2 типа представлены в таблице 1:

Таблица 1

Тип течения	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства	
септического	r · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	T Try,	
процесса			
C			
Сепсис	Амоксициллин/клавуланат+/-	Ампициллин/сульбактам+/-	
	аминогликозид	аминогликозид	
	Ампициллин/сульбактам+/-	Амоксициллин/клавуланат+/-	
	аминогликозид	аминогликозид	
	Цефтриаксон +/-	Ципрофлоксацин +/-	
	метронидазол	метронидазол	
	Левофлоксацин +/-	Левофлоксацин +/-	
	метронидазол	метронидазол	
	Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	
	Цефепим+/-метронидазол	Имепенем	
	Левофлоксацин +/-	Меропенем	
	метронидазол	Пиперациллин/тазобактам	
	Цефтазидим+/-метронидазол	Цефоперазон/сульбактам	
Септический	Имепенем или	Пиперациллин/тазобактам	
шок	Меропенем плюс	или	
	меропенем плюс		
	Ванкомицин или Линезолид	Цефоперазон/сульбактам	
	или Тигециклин или	плюс	
		р	
	Цефтаролин	Ванкомицин или Линезолид	
		или Тигециклин или	
		Цефтаролин	

К препаратам 1-го ряда с позиций доказательной медицины относятся антибактериальные средства, применение которых позволяет достичь

максимального клинического эффекта [140, 163, 178, 185, 187]. Эффективность альтернативных антибактериальных средств при ГСО также установлена, однако применяются они во вторую очередь при недоступности или непереносимости средств 1-го ряда.

При назначении АБТ следует делать выбор в пользу препарата с меньшей токсичностью и по возможности с узким спектром активности. По мнению В.Б. Белобородова (2012), если выявлен возбудитель и определена его чувствительность, то возможно проведение деэскалационной терапии. Подобная тактика позволяет повысить эффективность АБТ и избежать избыточного применения антимикробных препаратов [85, 106, 154, 202, 213]. В случае выделения конкретных внутрибольничных штаммов микроорганизмов АБТ проводится с обязательным учетом их чувствительности [67, 72, 94, 95].

Таким образом, своевременная и адекватная АБТ с первого этапа ее назначения определяет конечный прогноз болезни и имеет существенное экономическое значение. Именно с этих позиций АБТ должна быть строго обоснована и стандартизирована, особенно в случае присоединения резистентной нозокомиальной флоры [104, 108, 125, 170, 181]. Преодоление резистентости к антибактериальным препаратам является в наши дни предметом научного интереса многих ученых, этой проблеме посвящен ряд многоцентровых исследований [100, 103, 105, 110, 115]. Результаты этих работ необходимы для разработки локальных и регионарных стандартов профилактики и терапии инфекций, ограничению госпитальных проведения мероприятий ПО распространения антибиотикорезистентности, а также изучения механизмов устойчивости микроорганизмов и синтеза новых антибактериальных средств [63, 65, 66, 71, 117, 119, 122].

Роль избыточного применения АБП в возникновении антибиотикорезистентных патогенов считается в настоящее время установленным фактом. Однако, в клинической практике приблизительно в 50% случаев применение антибиотиков остается нерациональным [107, 111, 112, 133, 150, 167, 168].

Именно вопросу оптимизации антибактериальной терапии ГСО, протекающих на фоне СД 2 типа, уделено особое внимание в данном исследовании, что позволит сократить сроки лечения больных с сепсисом, снизить число послеоперационных осложнений, уровень летальности и материальных затрат.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Материалом для клинического исследования явились результаты лечения 105 пациентов с ГСО с СД 2 типа и без СД. Структура ГСО органов брюшной полости представлена постманипуляционным панкреонекрозом после эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), холангиогенными абсцессами печени, интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии и обусловленные несостоятельностью анастомоза после резекции желудка. Данное исследование одобрено Региональным Независимым Этическим Комитетом ВНЦ РАН (протокол № 174-2013 от 12.04.2013 г.).

Диагноз АС выставлялся согласно критериям согласительной конференции Американского общества критической медицины (Bone R., 1992), Российской Ассоциации Специалистов по Хирургическим Инфекциям (В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, 2011) - ACCP/SCCM.

Диагноз сахарного диабета был выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск», подготовленного в рамках программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007-2011 гг.» (Шестакова М.В., И.И. Дедов).

Исследование выполнено в два этапа.

На первом этапе в ходе ретроспективного описательного одномоментного исследования проводился анализ первичной медицинской документации (истории болезни и листы врачебных назначений) пациентов с ГСО органов брюшной полости. Изучалась этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей абдоминального сепсиса.

Второй этап исследования носил проспективный характер и был направлен на изучение эффективности антибактериальной терапии и оценки адекватности назначения химиотерапевтических препаратов при абдоминальном сепсисе на фоне сахарного диабета типа 2 с учетом данных по локальной резистентности.

2.1.1 Дизайн 1-го этапа исследования

На 1-м этапе проводилось ретроспективное описательное одномоментное исследование данных бактериальных посевов, полученных от пациентов с ГСО органов брюшной полости в ОАиР многопрофильного стационара за период с января 2009 г. по ноябрь 2013 г.

В исследование включены истории болезни, соответствующие следующим критериям включения:

- 1. Возраст пациентов > 18 лет;
- 2. Развитие сепсиса на фоне абдоминальной хирургической инфекции;
- 3. Сопутствующий диагноз сахарный диабет типа 2.

На первом этапе в исследование не были включены истории болезни пациентов с развитием сепсиса у ВИЧ-инфицированных, пациентов с онкологическими заболеваниями, туберкулезом.

Анализу были подвергнуты результаты бактериальных посевов 251 штаммов микроорганизмов, изолированных от 180 больных с гнойносептическими осложнениями органов брюшной полости. Материалом для исследования служили образцы биологических сред (кровь, моча, отделяемое из брюшной полости).

2.1.2. Дизайн 2-го этапа исследования

Ha втором этапе работы в ходе проспективного описательного исследования в параллельных группах была изучена структура возбудителей абдоминального сепсиса у пациентов ОАиР многопрофильного стационара г. и их показатели антибиотикорезистентности. Включались все Волгограда пациенты хирургического профиля, которые ПО тяжести состояния послеоперационном периоде получали лечение в ОАиР с декабря 2013 г. по май 2015 г. Срок их пребывания в ОАиР превышал 48 часов, течение заболевания осложнилось присоединением АС. На всех пациентов, соответствующих критериям отбора и согласившихся принять участие в исследовании, заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которую вносились паспортные данные, дата поступления и выписки, диагноз (основной, сопутствующий,

осложнения основного), информация о проводимой антибактериальной терапии (препараты, дозы, кратность, длительность терапии, путь введения препаратов) и исход лечения. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на проведение данного исследования.

Критерии включения пациентов во второй этап исследования:

- 1. Госпитализированные пациенты обоего пола в возрасте > 18 лет;
- 2. Диагноз «сепсис», верифицированный при наличии у больного подтвержденного очага инфекции и, по крайней мере, двух признаков из числа следующих: лихорадка > $38,0^{\circ}$ С или гипотермия < $36,0^{\circ}$ С, ЧСС > 90 ударов в минуту, ЧДД > 20 в минуту или пациент на ИВЛ, лейкоцитоз > 12×10^{9} /л или лейкопения < $4*10^{9}$ /л с палочкоядерным сдвигом > 10%, содержание прокальцитонина и С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы;
- 3. Сопутствующий диагноз СД 2 типа.

Критерии исключения пациентов из второго этапа исследования:

- 1. Сахарный диабет 1 типа;
- 2. Терминальные состояния (пациенты, предполагаемая продолжительность жизни которых не превышает 48 ч);
- 3. Клиренс креатинина < 10 мл/мин;
- 4. Индивидуальная непереносимость препаратов, включенных в схему лечения.

2.1.3 Общая характеристика пациентов второго этапа исследования

В нашем исследовании на основании наличия или отсутствия СД 2 типа пациенты были стратифицированы на основную и контрольную группы.

В основную группу (n=42) включены все пациенты с абдоминальным сепсисом на фоне сахарного диабета 2 типа, отвечающие принципам критериев включения.

В контрольную группу (n=63) вошли все пациенты с абдоминальным сепсисом без сахарного диабета, отвечающие принципам критериев включения, находившиеся на стационарном лечении в Клинике №1 ВолгГМУ с декабря 2013 г. по май 2015 г.

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

Для достоверности статистической обработки результатов исследования необходимо было убедиться в том, что группы исследования сопоставимы. Для выявления различий все пациенты основной и контрольной группы были распределены по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, по характеру заболевания.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу и возрасту представлено в табл. 2-3.

Таблица 2 Распределение пациентов основной группы

по возрасту и полу

				Средний	
		Возраст, лет	возраст,		
Пол	30-50	51-70	71-79	лет (М±m)	Всего
Женщины	5	10	5	59,77±2,84	20(47,6%)
Мужчины	3	12	7	63,04±2,37	22(52,4%)
Итого	8(19%)	22(52,4%)	12(28,6%)	60,80±1,92	42(100%)

Как следует из приведенной таблицы, в основной группе мужчины составляют 52,4%.

Распределение пациентов основной группы по возрасту следующее: больных до 50 лет -19%, до 70 лет -52,4%, старше 70 лет -28,6%.

Распределение пациентов контрольной группы

по возрасту и полу

				Средний	
		Возраст, лет	возраст,		
Пол	30-50	51-70	71-79	лет (М±m)	Всего
Женщины	7	14	8	61,96±2,15	29(46,1%)
Мужчины	6	18	10	61,63±1,90	34(53,9%)
Итого	13(20,6%)	32(50,8%)	18(28,6%)	61,30±1,47	63(100%)

В группе сравнения мужчины составляли 53,9%.

Распределение пациентов контрольной группы по возрасту следующее: больных до 50 лет -20,6%, до 70 лет -50,8%, старше 70 лет -28,6%.

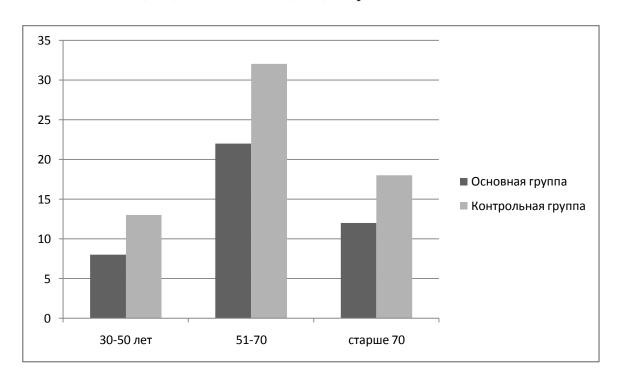


Рис. 1. Распределение пациентов групп исследования по возрасту.

Различия групп исследования по возрасту (U-критерий Манна-Уитни, p=0,52) и полу (χ^2 =5,61, df=1, p=0,44) статистически недостоверны.

При распределении пациентов по характеру послеоперационных осложнений сформированы 3 подгруппы: в 1 подгруппу вошли пациенты с постманипуляционным панкреонекрозом, которым была выполнена ЭПСТ, во 2 подгруппу — пациенты с холангиогенными абсцессами печени, в 3 подгруппу включены больные с развитием послеоперационных интраабдоминальных абсцессов после спленэктомиии и с несостоятельностью гастроэнтероанастомоза после резекции желудка (табл. 4-5).

Таблица 4

Распределение пациентов основной группы
по характеру послеоперационных осложнений

№,	Характер заболевания		Число пациентов			Всего	
п/п				СП	TC	СШ	больных
1.	С/п ЭПСТ		15	5	1	21(50%)	
2.	Абсцессы печени		4	2	1	7(17%)	
3.	онные		Спленэ ктомия	10	3	-	13(31%)
	Послеоперационные интраабдоминальные	абсцессы	Резекц ия желудк а	-	-	1	1(2%)
4.	Итого		29(69,1%)	10(23,8%)	3(7,1%)	42(100%)	

СП - сепсис в сочетании с наличием гнойного очага;

ТС - тяжелый сепсис с органопатией 1-2-х органов;

СШ - септический шок.

В основной группе пациентов ГСО развились после выполнения ЭПСТ у 50% больных (21/42), спленэктомии - у 31% больных (13/42), холангиогенных абсцессов печени - у 17% больных (7/42), после резекции желудка - у одного

больного (1/42), что составило 2%. Внутри каждой подгруппы выделяли три типа течения септического процесса: сепсис в сочетании с наличием гнойного очага; тяжелый сепсис с органопатией 1-2-х органов; септический шок. У 69,1% пациентов (29/42) имел место сепсис в сочетании с наличием гнойного очага, в 23,8% наблюдений (10/42) - тяжелый сепсис, у 7,1% больных (3/42) — септический шок.

Таблица 5

Распределение пациентов контрольной группы
по характеру послеоперационных осложнений

№, п/п	Характер заболевания		Чис СП	сло пациент ТС	гов	Всего больных
1.	С/п ЭПСТ		32	2	1	35(56%)
2.	Абсцессы печени		12	2	-	14(22%)
3.	онные ұльные	Спленэ ктомия	7	1	-	8(12%)
	Послеоперационные интраабдоминальные абсцессы	Резекц ия желудк а	6	-	-	6(10%)
4.	Итого	1	57(90,5%)	5(7,9%)	1(1,6%)	63(100%)

В контрольной группе пациентов ГСО наблюдались после выполнения ЭПСТ у 56% больных (35/63), спленэктомии - у 12% больных (8/63), холангиогенных абсцессов печени - у 22% больных (14/63), после резекции желудка - у 6 больных (6/63), что составило 10%. У 90,5% пациентов (57/63) имел место сепсис в сочетании с наличием гнойного очага, в 7,9% наблюдений (5/63) -

тяжелый сепсис, септический шок развился лишь у одного больного (63), что составило 1,6%.

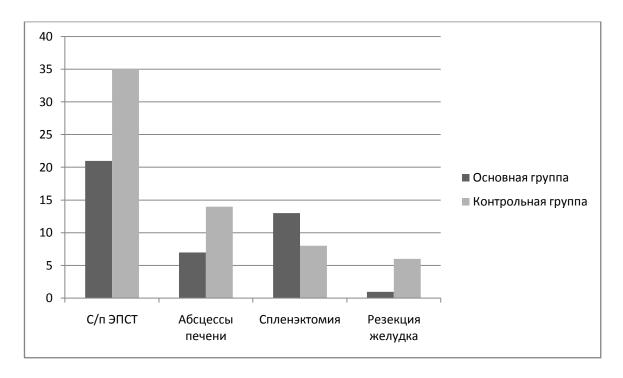


Рис. 2. Распределение больных основной и контрольной групп по характеру послеоперационных осложнений.

Различия групп исследования по характеру заболевания статистически недостоверны (χ^2 =11,21, df=5, p=0,73).

По данным нашего исследования, наиболее частой причиной для возникновения ГСО у пациентов основной и контрольной групп являлся постманипуляционый панкреонекроз после ЭПСТ в 53% (56/105) наблюдений, в равной степени ГСО наблюдались после спленэктомии и у пациентов с холангиогенными абсцессами печени (42/105), что составило 40%, после резекции желудка абдоминальный сепсис развился в 7% (7/105) случаев.

Определение тяжести сопутствующих заболеваний проводили в соответствии со шкалой ASA (American Association of Anaesthetists—Американская Ассоциация Анестезиологов), табл. 6.

Тяжесть сопутствующих заболеваний у больных основной и	И
контрольной групп в соответствии со шкалой ASA	

Группы		Всего		
пациентов	I	II	III	
Основная	-	31(73,8%)	11(26,2%)	42(100%)
группа				
Контрольная	17(27%)	34(53,9%)	12(19,1%)	63(100%)
группа				

Различия между группами исследования по тяжести сопутствующей патологии статистически недостоверны (χ^2 =4,66, df=1, p=0,76).

Пациентам с сопутствующей патологией, соответствующей шкале ASA IV-V, плановые оперативные вмешательства не проводились. У пациентов основной группы помимо сахарного диабета 2 типа имелись другие сопутствующие заболевания, при этом у 11 (26,2%) — в стадии субкомпенсации. Сопутствующие заболевания отмечены у 46 (73%) больных в контрольной группе, при этом у 12 (19,1%) — в стадии субкомпенсации. При этом у 16 (38,1%) пациентов основной группы и у 26 (56,5%) больных группы сравнения имелись два и более сопутствующих заболевания.

В подавляющем большинстве наблюдений у больных имелись заболевания сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз), дыхательной (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) и мочевыделительной систем (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь): на них в основной и контрольной группах приходится 89,5%, 63,4% и 86,4% соответственно.

Таким образом, исследуемые группы по полу, возрасту, характеру заболевания, тяжести сопутствующей патологии были сопоставимы.

2.1.4 Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Длительность сахарного диабета 2 типа варьировалась от 1 до 30 лет, в среднем $9,52\pm7,54$ года. Большая часть обследованных была представлена пациентами с длительностью заболевания от 5 до 15 лет (45,2%, 19/42), меньшее количество имели продолжительность заболевания не более 5 лет (31%, 13/42), СД 2 свыше 15 лет наблюдался в 23,8% случаев(10/42).

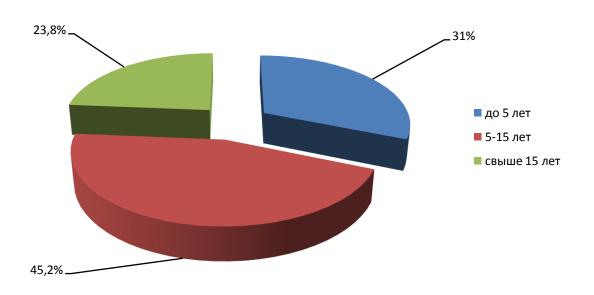


Рис. 3. Распределение больных сахарным диабетом 2 типа по длительности заболевания

Среди пациентов с СД 2 в 90,4% случаев (38/42) преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением различной степени, нормальную массу тела имели лишь 9,6% больных (4/42). Оценка массы тела проводилась на основании индекса массы тела (ИМТ) по Кетле. Нормальной масса тела считали при ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточная масса тела - при ИМТ 25,0-29,9кг/м²; ожирение I степени - при ИМТ 30,0-34,9кг/м²; ожирение II степени - при ИМТ 35,0-39,9 кг/м² и ожирение III степени - при ИМТ > 40,0кг/м². Ожирение I ст. выявлено у 20 пациентов (47,6%), ожирение II ст. – у 8 пациентов (19,1%), ожирение III ст. – у 3 больных (7,1%), а избыточная масса тела – у 7 (16,6%).

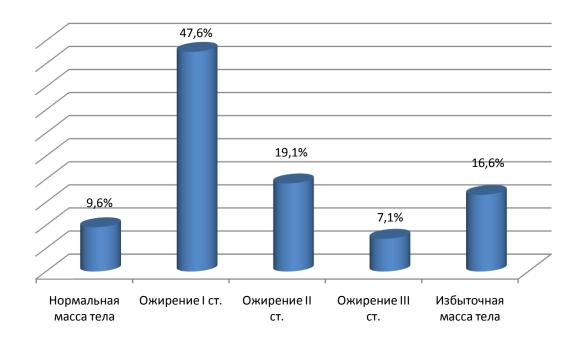


Рис. 4. Распределение пациентов по массе тела

Средний уровень гликированного гемоглобина (HbAlc) в группе пациентов с СД 2 типа составил $7,1\pm1,5\%$, что свидетельствовало о недостаточно эффективном гликемическом контроле, целевых значений HbAlc (HbAlc 6,0-7,0%) достигли только у 26,2% (11/42) больных. Большая часть пациентов (64,3%, 27/42) регулярно осуществляла самоконтроль уровня глюкозы крови.

У большинства пациентов с СД 2 типа (92,9%) на момент включения в исследование имели место различные варианты поражения сосудистого русла в виде микро- и макроангиопатий, лишь небольшое число пациентов этой группы (7,1%) не имело признаков ангиопатий по результатам обследования. Наиболее распространенным вариантом макроангиопатии у пациентов с СД типа 2 являлось поражение коронарного русла в виде различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) — 42,8% случаев (18/42). Приблизительно одинаковое число больных имели проявления церебро-васкулярной болезни (ЦВБ) и ангиопатии нижних конечностей (АНК) - 16,7% (7/42) и 14,3% случаев (6/42) соответственно. Диабетическая нефропатия (ДН) выявлялась преимущественно в стадии протеинурии (ДН2, ст. протеинурии) — в 14,3% случаев (6/42), у равной части обследованных пациентов - 2,4% случаев (1/42) имело место нарушение функции

почек в виде диабетической нефропатии, стадия микроальбуминурии (ДН1, ст. МАУ) и хронической почечной недостаточности (ДН 3, ХПН).

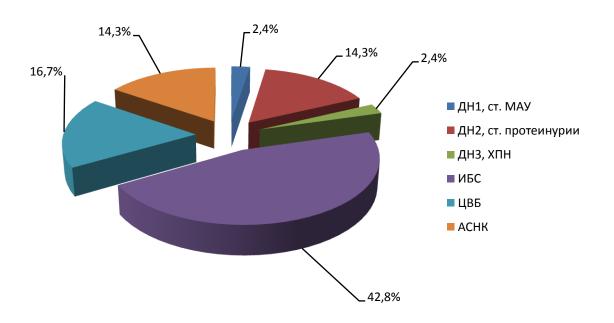


Рис. 5. Клинические варианты ангиопатий в группе пациентов с СД 2 типа. Пациенты основной группы в качестве базисной терапии получали до поступления в APO следующее лечение:

1. Пероральные сахароснижающие препараты:

- производные сульфонилмочевины: глибенкламид микронизированный 6 пациентов (14,3%) в средней суточной дозировке 5,62±0,86 мг; гликлазид МВ 12 пациентов (28,6%) в средней суточной дозировке 73,34±11,5 мг;
- бигуаниды: метформин получали 5 больных (11,9%) в качестве монотерапии в средней суточной дозировке 1862,6±53,73 мг;
- в составе комплексной терапии бигуаниды (метформин в средней суточной дозировке 1735,5±47,61 мг) с производными сульфонилмочевины (глибенкламид микронизированный в средней суточной дозировке 5,5±0,63 мг, гликлазид МВ в средней суточной дозировке 84,5±9,6 мг) 7 пациентов(16,6%).
- 2. Комбинированную терапию, включающую пероральные сахароснижающие препараты (метформин в средней суточной дозировке

1780,1±45,2 мг, глибенкламид микронизированный в средней суточной дозировке 5,8±0,32 мг, гликлазид МВ в средней суточной дозировке 92,1±4,3 мг) и инсулин (Хумалог в средней суточной дозировке 16±4 МЕ, Протафан в средней суточной дозировке 22±6 МЕ), получали 6 человек (14,2%).

3. Монотерапию инсулином (Хумалог в средней суточной дозировке 28±6 МЕ, Протафан в средней суточной дозировке 42±4 МЕ) - 6 человек (14,2%).

2.2 Характер и методы проводимых исследований

Настоящее исследование построено на анализе данных, полученных в ходе проведения комплекса диагностических процедур, направленных на уточнение характера и локализации источника инфекции, определения уровня органных дисфункций, верификации возможных осложнений течения основного заболевания. Стандарт диагностического обследования включал в себя следующие исследования:

- 1. Клинико-лабораторная диагностика: уровень лейкоцитов в крови, СОЭ, ЛИИ, СРБ, прокальцитонин, бактериологическое исследование крови, мочи и отделяемого из брюшной полости, термометрия, использование интегральных шкал APACHE III и SOFA;
- 2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в 100% случаев и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости в 86% случаев;
- 3. Мониторинг с контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и сатурации крови аппаратом Philips Intelli Vue MP5;
 - 4. Санационная лапароскопия/программная лапаротомия;
 - 5. Статистический анализ.

Антропометрическое исследование проводилось для оценки наличия и степени выраженности избытка массы тела.

Комплекс лабораторного обследования включал в себя определение уровня лейкоцитов в крови, СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации, СРБ,

прокальцитонина, бактериологическое исследование крови, мочи и отделяемого из брюшной полости, а пациентам основной группы дополнительно определяли содержание глюкозы крови, гликемический профиль, наличие кетоновых тел в моче, уровень гликозилированного гемоглобина.

Всем больным с целью идентификации возбудителя, назначения этиотропной терапии независимо от сопутствующей патологии проводился забор биологического материала на бактериологическое исследование во время операции, а затем повторно при диагностике ГСО (кровь, моча, посев из раны) в среднем на 3-и сутки лечения. Выполнялось исследование субстрата из очага инфекции и периферической крови.

В основной группе у 4/28% пациентов с холангиогенными абсцессами печени (ХАП) выполнили рентгеноэндоваскулярную селективную катетеризацию собственной печеночной артерии с целью проведения региональной АБТ. Показаниями для выполнения данного метода считали неэффективность пункционного метода лечения ХАП под УЗИ-навигацией, сохраняющийся интоксикационный синдром, отсутствие клинико-лабораторного эффекта от проводимой внутривенной монотерапии.

Катетеризация собственной печеночной артерии выполняли В рентгеноперационной с соблюдением правил асептики и антисептики. В верхней трети правого бедра под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера пунктировали общую бедренную артерию, в просвет сосуда по проводнику в ретроградном направлении устанавливали интродьюсер «avanti+» «cordis» Производили катеризацию подвздошных артерий и имплантировали селективно диагностический катетер в собственную печеночную артерию диаметром 5F, кровоток в печеночной артерии при этом сохранялся. Чем селективнее установлен катетер, тем сильнее антибактериальный эффект и минимальнее токсическое воздействие на здоровую паренхиму печени, что позволяет создать высокую концентрацию АБП в ограниченной анатомической области. Сроки проведения этиотропной регионарной АБТ в среднем составила 5,7±1,4 дней, профилактика тромбирования катетера осуществлялась промыванием его раствором гепарина.

Рекомендуемая трехкомпонентная схема АБТ: в качестве препарата первого ряда использовали цефалоспорины III поколения, препаратом выбора стал цефобид в дозировке 4 гр/сутки в сочетании с препаратами второй линии нитроимидазолов (метронидозол) в дозировке 1500 мг/сутки и аминогликозидами III поколения, основным представителем которой был амикацин 1000 мг/сутки. Внутриартериальное введение препаратов производилось поочередно, что позволяло создать постоянную концентрацию АБП в очаге инфекции.

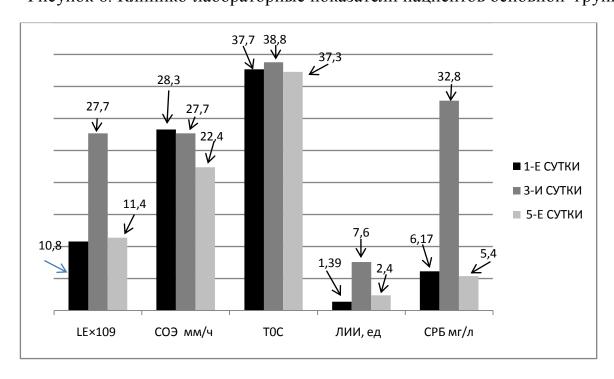


Рисунок 6. Клинико-лабораторные показатели пациентов основной группы.

ПОКАЗАТЕЛИ	1-Е СУТКИ	3-Е СУТКИ	5-Е СУТКИ
ИНТОКСИКАЦИИ			
Le×10 ⁹	$10,8 \pm 0,1$	27,7±0,4	11,4±0,4
СОЭ, мм/ч	28,3±0,4	27,7±0,4	22,4±0,2
T^0, C	$37,7 \pm 0,02$	38,8±0,08	37,32±0,5
ЛИИ, ед	1,39±0,04	7,6±0,06	2,45±0,9
СРБ, мг/л	$6,17 \pm 0,15$	32,89±0,67	5,45±0,3

Таблица 7. Динамика основных маркеров сепсиса на фоне проведения внутриартериальной AБT.

Как видно из приведенной диаграммы, критериями окончания внутриартериального введения АБП считали положительную динамику клиниколабораторных показателей, регресса интоксикационного синдрома. Дальнейшая АБТ осуществлялась внутривенным введением до стойкой нормализации основных показателей интоксикационного синдрома. Основная идея данного метода заключается в сокращении длительности АБТ, уменьшении стоимости лечения и сокращении сроков пребывания в стационаре.

Наличие в послеоперационном периоде стойкого болевого синдрома в области хирургического вмешательства, появление перитонеальных симптомов, истечение патологического отделяемого по дренажам брюшной полости, стойкая гипертермия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм, нарастание ЛИИ, СРБ, ПКТ являлось показанием для выполнения УЗИ и КТ органов брюшной полости. Использовали технические возможности ультразвуковых аппаратов «Philips-HDHXE», «Aloka-3500», компьютерного томографа Siemens. В зависимости от вида выполненного хирургического вмешательства при исследовании обращали внимание на появление признаков билиарной и панкреатической гипертензии, наличие отграниченных скоплений и свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, оценивались состояние печени, эхогенность и размеры поджелудочной железы.

Пациентам обеих групп терапия антибактериальными препаратами была ранжирована на 2 уровня: эмпирическая терапия, которая назначалась до получения результатов бактериологического исследования и этиотропная – с учетом выделенной микрофлоры и ее чувствительности.

Результаты клинических и биохимических исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., USA) применением методов параметрической непараметрической статистики. Мерой центральной тенденции данных служило выборочное среднее (М), мерой рассеяния – ошибка среднего (т). Для определения достоверности различий между качественными величинами использовался анализ хи-квадрат, между количественными данными – Uкритерий 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 г имеет положительное значение, при обратной отрицательное значение, при отсутствии связи - равен 0. В зависимости от величины г для обозначения степени зависимости признаков принимали следующие названия: r=0 - нет зависимости, r до 0,3 — слабая степень зависимость, г от 0,3 до 0,7 — средняя степень зависимости, г больше 0,7 сильная степень зависимости. По достоверности различий (р) делали вывод о влиянии признака на частоту развития ГСО.

Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при $p \le 0.05$ и высокозначимыми при p < 0.01 (р – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)).

Глава 3. СТРУКТУРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ИХ РЕГИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И У БОЛЬНЫХ БЕЗ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

3.1 Фармакоэпидемиологический (ATC/DDD) анализ потребления антибактериальных препаратов в условиях реанимационного отделения.

Фармакоэпидемиологический анализ проводился с использованием рекомендуемой ВОЗ АТС/DDD-методологии лекарственной статистики, которая основана на классификационной системе АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System). DDD — это лечебная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства для взрослого человека массой 70 кг (Defined Daily Dose) [Зиганшина Л. Е., Магсумова Д. Р., Кучаева А.В., 2004].

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 ATC/DDD – единственный объективный метод оценки потребления лекарственных средств [Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметова А.А., 2005].

Таблица 8. Динамика DDD показателей антибактериальных препаратов у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от причины развития ГСО (ATC/DDD на 100 койко-дней).

Основная группа

Название препарата по	Состояние после	Холангиогенные	Послеоперационные	
(ATC/DDD, раздел J01)	ЭПСТ с развитием	абсцессы печени	интраабдоминальные	
	панкреонекроза		абсцессы	
Амоксициллин/клавуланат	1,67 DDD	1,02 DDD	2,14 DDD	
Цефепим	2,31 DDD	3,06 DDD	2,05 DDD	
Цефотаксим	0,88 DDD	1,04 DDD	0,93 DDD	
Метронидазол	2,89 DDD	1,99 DDD	2,37 DDD	
Ципрофлоксацин	1,56 DDD	0,97 DDD	1,31 DDD	
Левофлоксацин	1,87 DDD	1,02 DDD	0,99 DDD	
Флуконазол	3.45 DDD	2,67 DDD	2,84 DDD	
Дорипенем	2,17 DDD	1,95 DDD	2,03 DDD	
Меропенем	3,02 DDD	2,21 DDD	1,97 DDD	
Амикацин	1,35 DDD	0,7 DDD	1,09 DDD	
Ванкомицин	0,92 DDD	0.2 DDD	0,67 DDD	
Тигециклин	0,76 DDD	0,59 DDD	0,45 DDD	
Линезолид	1,03 DDD	0,15 DDD	0,26 DDD	

Контрольная группа

Название препарата по	Состояние после	Холангиогенные	Послеоперационные	
(ATC/DDD, раздел J01)	ЭПСТ с развитием	абсцессы печени	интраабдоминальные	
	панкреонекроза		абсцессы	
Цефтриаксон	0,98 DDD	0,75 DDD	1,54 DDD	
Цефепим	1,09 DDD	2,29 DDD	1,04 DDD	
Метронидазол	1,77 DDD	1,09 DDD	1,32 DDD	
Ципрофлоксацин	1,08 DDD	0,85 DDD	0,81 DDD	
Левофлоксацин	0,87 DDD	1,06 DDD	0,79 DDD	
Флуконазол	1,65 DDD	1,36 DDD	1,73 DDD	
Меропенем	1,5 DDD	1,94 DDD	2,26 DDD	
Дорипенем	1,2 DDD	1,79 DDD	1,68 DDD	
Амикацин	0,82 DDD	0,59 DDD	0,75 DDD	

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±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.

3.2 Микробиологическая структура возбудителей гнойносептических осложнений у пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости

Всем больным с целью идентификации возбудителя и назначения этиотропной терапии проводился забор биологического материала бактериологическое исследование во время операции, а затем повторно при диагностике ГСО (кровь, моча, посев из раны) в среднем на третьи сутки лечения. 3-и сутки – оптимальный промежуток времени для проведения бактериального посева при развитии в послеоперационном периоде ГСО, подтвержденных наличием двух и более признаков сепсиса. Забор материала в более поздние сроки сопровождается возрастанием риска развития селекции резистентных штаммов и суперинфекции. У больных после ЭПСТ с развитием постманипуляционного панкреонекроза (21/42) с СД 2 типа в 100% случаев была выполнена санационная лапароскопия на 3-и сутки заболевания с забором содержимого из брюшной полости на бакпосев на фоне проводимой АБТ, а на 7-е и 14-е сутки у 17 больных (17/21) - лапаротомия, ревизия брюшной полости и забрюшинного пространства с повторным забором содержимого. У пациентов после спленэктомии по поводу абсцессов селезенки (13/42), резекции желудка с несостоятельностью анастомоза (1/42), с холангиогенными абсцессами печени (7/42) санационная лапаротомия была выполнена в 85% случаев на 5-7-е сутки с забором содержимого из брюшной полости на бакпосев. В направлениях на бактериологическое исследование был указан антибактериальный препарат, на фоне которого производился забор биологического материала ДЛЯ исследования 100% случаев. Определение чувствительности и интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 и M3 CCCP№ 535 22.04.1985 «Об приказом ОТ Γ. унификации микробиологических (бактериологических) исследования, методов применяемых клинико-диагностических лабораториях лечебнопрофилактических учреждений». Чувствительность выделенных штаммов К антибактериальным микроорганизмов препаратам определяли помощьюдиско-диффузионного метода. В качестве сред для определения чувствительности использовали агар Мюллера-Хинтон II (Becton Dickinson, США, использовались диски с антибиотиками (Oxoid, Англия).

Структура возбудителей ГСО у пациентов с сахарным диабетом типа 2 представлена на рис. 7.

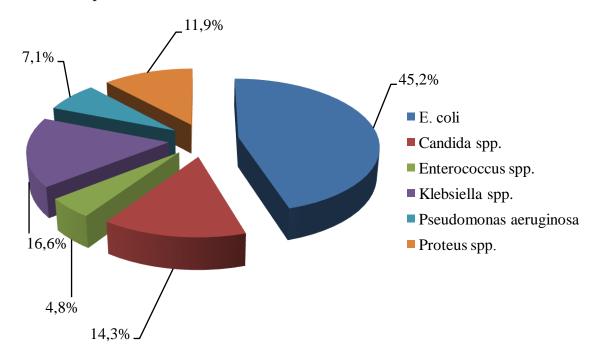


Рис. 7. Структура возбудителей ГСО у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

В структуре выделенных возбудителей ГСО на фоне СД 2 лидирующую позицию занимает E. coli $10^6 \pm 10^2$ КОE, что составило 45,2%

(19/42). Полученные результаты сходны с литературными данными, согласно которым Е. соli является наиболее частым (40-45%) возбудителем ГСО в абдоминальной хирургии [Белокуров Ю.Н., Ларичев А.Н., 2007]. Частыми возбудителями ГСО у пациентов с диабетом по данным проведенного исследования были также Candida spp. $10^5\pm10^3$ КОЕ в 14,3% случаев (6/42), Klebsiella spp. $10^6\pm10^2$ КОЕ - в 16,6% случаев (7/42), Proteus spp. $10^7\pm10^2$ КОЕ - в 11,9% наблюдений (5/42). Редко встречались Enterococcus spp. $10^6\pm10^2$ КОЕ - в 4,8% случаев (2/42), Pseudomonas aeruginosa $10^5\pm10^2$ КОЕ - в 7,1% наблюдений (3/42).

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% (14/42) случаев ГСО установленной этиологии, в 66,6% (28/42) случаев диагностирована моноинфекция. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 85,7% случаев (12/14), трехкомпонентные - в 14,3% случаев (2/14), что представлено в табл. 9.

Таблица 9 Видовой состав микробных ассоциаций ГСО у пациентов на фоне СД 2 типа

	Частота выделения				
Ассоциации возбудителей	абс.	%			
2-компонентные					
Неферментирующие					
грамотрицательные бактерии +					
грамм (-)					
P. aeruginosa+Enterobacteriaceae,					
изних:					
E.coli	2	14,3			
Proteus spp.	1	7,1			
грамм (-) + грамм (-)					
E. coli +Proteus spp.	2	14,3			
грамм (-) + грамм (+)					
E.coli+ Enterococcus spp.	2	14,3			
грамм (-) + Грибки					
Klebsiella spp.+ Candida spp.	5	35,8			
3-компонентные					
Klebsiella spp.+ Candida spp.+ Proteus spp.	1	7,1			
Klebsiella spp.+ E. coli + Proteus spp.	1	7,1			

Структура возбудителей ГСО у пациентов без сахарного диабета представлена на рис. 8.

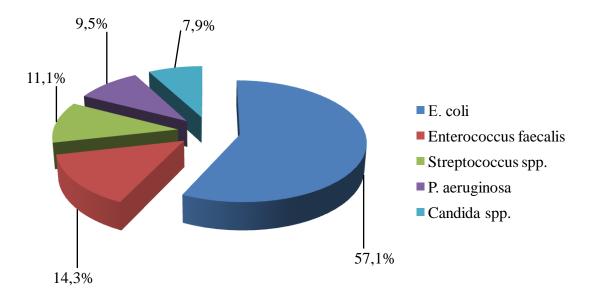


Рис. 8. Структура возбудителей ГСО у пациентов без сахарного диабета.

Спектр возбудителей ГСО у больных без СД 2 представлен следующими микроорганизмами: Е. coli $10^4\pm10^2$ КОЕ в 57,1% случаев (36/63), Enterococcus faecalis $10^5\pm10^2$ КОЕ в 14,3% случаев (9/63), Streptococcus spp. $10^5\pm10^3$ КОЕ в 11,1% наблюдений (7/63), Р. aeruginosa $10^5\pm10^2$ КОЕ в 9,5% случаев (6/63), Candida spp. $10^5\pm10^2$ КОЕ в 7,9% наблюдений (5/63).

Грамотрицательные микроорганизмы среди выявленной флоры составили 66,6% случаев, грамположительные микроорганизмы — 25,4% наблюдений, грибы рода Candida spp.выявлены в 7,9% исследований.

Ассоциации возбудителей у больных контрольной группы были диагностированы в 17,5% (11/63) случаев, в 82,5% (52/63) случаев зарегистрирована моноинфекция. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 90,9% случаев (10/11), трехкомпонентные - в 9,1% случаев (1/11), что представлено в табл. 10.

Видовой состав микробных ассоциаций ГСО у пациентов без СД 2 типа

	Частота выделени	
Ассоциации возбудителей	абс.	%
2-компонентные		
грамм (-) + грамм (-)		
E. coli +P. aeruginosa	4	36,3
грамм (-) + грамм (+)		
E.coli+ Enterococcus faecalis	4	36,3
грамм (-) + Грибки		
Streptococcus spp.+ Candida spp.	2	18,2
3-компонентные		
E. coli + P. aeruginosa + Candida spp.	1	9,1

Таким образом, по результатам микробиологического мониторинга у группы пациентов основной возбудителей ГСО ассоциации были зарегистрированы в 33,3% случаев, а в контрольной группе – в 17,5% случаев (p<0,05). Моноинфекция у пациентов основной группы диагностирована в 66,6% случаев, в контрольной группе – в 82,5% случаев. В основной группе двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 85,7% случаев, 14,3% трехкомпонентные В случаев, В контрольной группе двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 90,9% случаев, трехкомпонентные - в 9,1% случаев.

3.3 Показатели региональной антибиотикорезистентности возбудителей хирургической абдоминальной инфекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без нарушения углеводного обмена

С учетом полученных данных микробиологического исследования образцов крови у пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа и без диабета была определена резистентность высеянных возбудителей к АБП.

3.3.1 Резистентность E. coli у пациентов основной группы

Штаммы кишечной палочки характеризуются высокой устойчивостью к цефазолину (51%). Активность цефалоспоринов увеличивается с каждым последующим поколением препаратов. Так, чувствительными к цефазолину были 49% штаммов Е. coli, а к цефтриаксону, цефотаксиму и цефепиму – 54%, 55% и 77% соответственно. Высокая устойчивость к этим антибиотикам свидетельствует о распространении b-лактамаз широкого и расширенного спектра действия, которые приводят к ферментативной инактивации b-лактамных антибиотиков. К дорипенему и меропенему чувствительными оказались все штаммы Е. coli (100%).

Из аминогликозидных антибиотиков наибольшей активностью по отношению к Е. coli характеризуется амикацин, нечувствительными были 7% штаммов. Устойчивость к гентамицину регистрируется чаще (34%), что, возможно, связано с широким применением этого препарата в стационарах.

Чувствительные к фторхинолонам штаммы Е. coli обнаруживались с частотой 53-90% в зависимости от препарата. Почти половина штаммов (47%) являются устойчивыми к ципрофлоксацину.

К ингибиторзащищенному амоксициллину наблюдается активный процесс селекции устойчивых форм, что подтверждает значительное число культур с умеренной резистентностью к этому препарату (26%).

К препарату метронидазол уровень резистентности составил 24%. Штаммов, резистентных к линезолиду и тигециклину, выявлено не было.

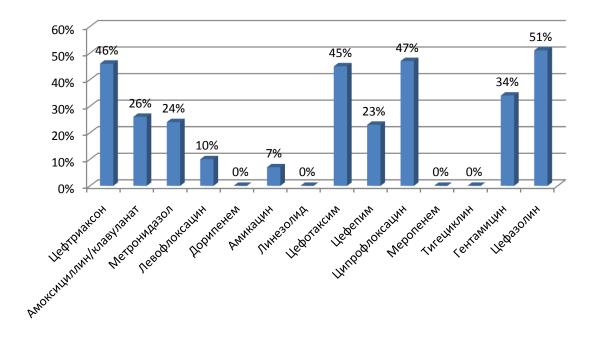


Рис. 9. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов E. coli (n=19).

3.3.2 Резистентность Klebsiella spp. у пациентов основной группы

Анализируя полученные данные, можно отметить, что большинство штаммов сформировало высокую устойчивость к цефалоспоринам I-IV поколений — резистентность составила 85-68% в зависимости от препарата. Карбапенемы характеризуются высокой активностью в отношении Klebsiella (93%).

Аминогликозиды в отношении клебсиелл утрачивают свои позиции: активность препаратов второго поколения (гентамицин) снизилась в отношении 68% штаммов. К препаратам третьего поколения (амикацин) устойчивость проявили 50% штаммов.

Чувствительность к фторхинолонам штаммов Klebsiella обнаруживалась с частотой 24-45%, большинство штаммов (76%) являются устойчивыми к ципрофлоксацину.

Почти половина штаммов (46%) приобрела резистентность к ингибиторзащищенному амоксициллину.

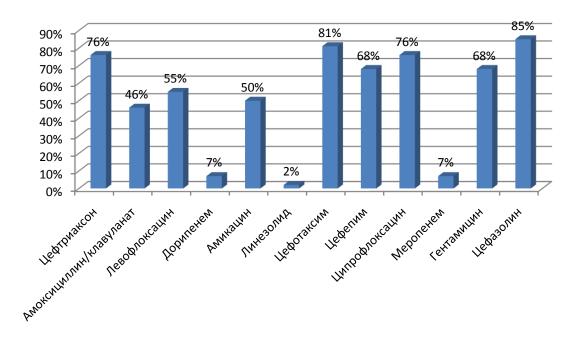


Рис. 10. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов Klebsiella spp. (n=7).

3.3.3 Резистентность P. aeruginosa у пациентов основной группы

Наименьшая частота резистентности выявлена линезолиду: К 18% нечувствительными были штаммов. Представители семейства цефалоспоринов (цефтазидим и цефепим) имели сходные уровни активности в отношении штаммов Р. aeruginosa. Резистентными к ним были 61% и 56% Умеренной штаммов соответственно. активностью характеризуются карбапенемы. Нечувствительными к дорипенему были 63%, к меропенему – 66% штаммов. Наиболее часто устойчивость к цефтазидиму у Р. aeruginosa связана с гиперпродукцией хромосомных b-лактамаз класса С. В последние годы описаны штаммы, продуцирующие b-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Описаны 3 класса БЛРС у штаммов Р. aeruginosa (классы А, В и D), способные цефтазидим, гидролизовать не влияющие на активность карбапенемов.

Наиболее высокая устойчивость выявлена к ципрофлоксацину – 78%. Одной из причин резистентности может быть модификация мишеней действия фторхинолонов (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) за счет мутаций в генах.

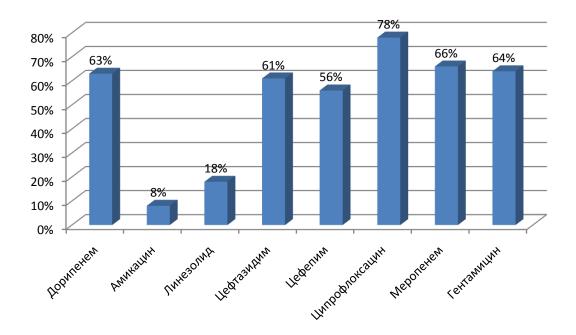


Рис. 11. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов P. aeruginosa (n=3).

3.3.4 Резистентность грибов рода Candida у пациентов основной группы

Из противогрибковых препаратов в стационаре использовался флуконазол, резистентность к которому грибов рода Candida (n=6) составила 15%.

3.3.5 Резистентность Proteus spp. у пациентов основной группы

Штаммы Proteus spp. были наиболее резистентны к амоксициллин/клавуланату и цефотаксиму — 32% и 22% соответственно. Дорипенем и меропенем проявляли активность в отношении всех штаммов, высокая чувствительность также отмечена у цефтазидима (резистентность 8%) и амикацина (резистентность 7%).

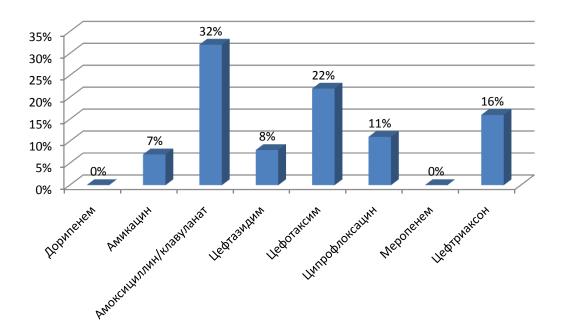


Рис. 12. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов Proteus spp. (n=5).

3.3.6 Резистентность Enterococcus spp. у пациентов основной группы

Enterococcus spp. (n=2) обладал чувствительностью к цефалоспоринам III-IV поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефепим), карбапенемам (дорипенем и меропенем) и ванкомицину и оказался резистентным к амоксициллин/клавуланату и аминогликозидам.

3.3.7 Резистентность выделенных возбудителей у пациентов контрольной группы

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов ${\bf E}$. ${\bf coli}$ являлись карбапенемы - к дорипенему и (100%).меропенему все штаммы сохраняли чувствительность Чувствительность к цефепиму проявляли 86% штаммов, к цефотаксиму — 40%. При 20%, цефтриаксону анализе чувствительности аминогликозидам отмечена высокая частота резистентности к гентамицину (46%), тогда как амикацин проявлял более высокую активность (20%) нечувствительных штаммов). Невысокая активность отмечена y фторхинолонов: нечувствительными к ципрофлоксацину и левофлоксацину были 51% и 54% штаммов соответственно. К метронидазолу уровень резистентности составил 35%. Е. coli была резистентна к пенициллинам и цефалоспоринам I поколения.

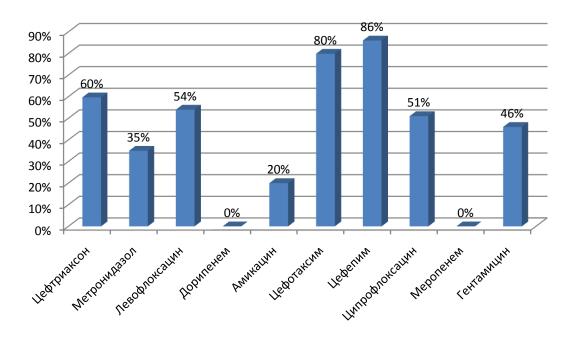


Рис. 13. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов E. coli (n=36).

Штаммы Enterococcus faecalis оказались чувствительными к карбапенемам (дорипенем и меропенем) в 97% случаев. К цефалоспоринам III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) резистентность штаммов составила 35% и 42% соответственно, к цефалоспорину IV поколения цефепиму – 29%. Особенность действия аминогликозидов заключается в неэффективности монотерапии в связи с наличием природной резистентности низкого уровня. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам составил 44% к амикацину и 25% к гентамицину. К ципрофлоксацину чувствительность сохраняли 75% штаммов, а к левофлоксацину — 82%.

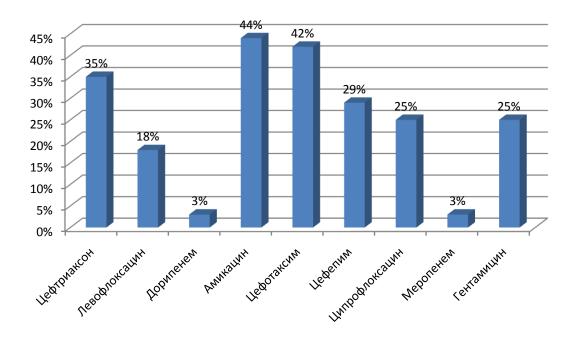


Рис. 14. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов Enterococcus faecalis (n=9).

Активность цефтриаксона и цефотаксима (цефалоспорины третьего поколения), цефепима среди всех бета-лактамных антибиотиков в отношении Streptococcus spp., в том числе пенициллиноустойчивых штаммов, составила 88% 92% Препараты И соответственно. группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) обладают высокой активностью В отношении Streptococcus spp., и по результатам нашего исследования чувствительность составила 94%. Низкая чувствительность стрептококков к аминогликозидам объясняется их природной устойчивостью к данной группе АМП, нечувствительными оказались 82% штаммов. Резистентных штаммов к карбапенемам (меропенем, дорипенем) выявлено не было.

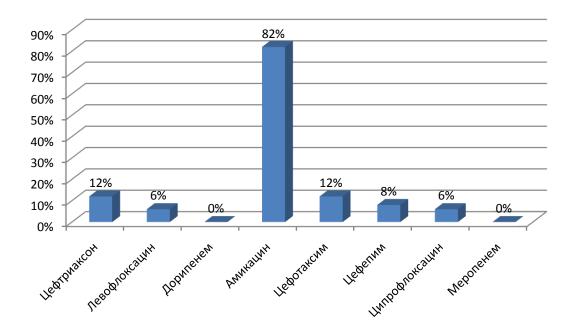


Рис. 15. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов Streptococcus spp. (n=7).

Чувствительность штаммов **P. aeruginosa** к семейству цефалоспоринов III-IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим и цефепим) составила 55%, 52% и 48% соответственно. Резистентность к линезолиду составила 17%. Умеренной активностью характеризуются карбапенемы. Нечувствительными к дорипенему были 56%, к меропенему – 60% штаммов. Высокая устойчивость выявлена к ципрофлоксацину – 69%, левофлоксацину – 55%. Синегнойная палочка отличалась очень высоким уровнем резистентности к гентамицину (61%), к амикацину резистентность составила 7%.

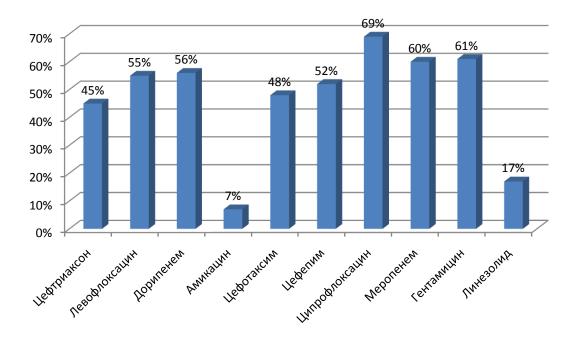


Рис. 16. Резистентность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов P. aeruginosa (n=6).

Из антимикотических препаратов в стационаре применялся флуконазол, резистентность к которому грибов рода **Candida** составила 9%.

3.4 Заключение

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

У пациентов основной группы выявлен высокий уровень резистентности Е. coli к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда І-ІV поколения (51-23%), гентамицину (34%), ингибиторзащищенному амоксициллину (26%), метронидазолу (24%), а у больных контрольной группы резистентность к антимикробным препаратам цефалоспоринового ряда ІІІ-ІV поколения составила 14-46%, к гентамицину - 45,8%, нечувствительными к ципрофлоксацину и левофлоксацину были 51-54%

штаммов. Высокую активность в отношении Е. coli в обеих группах проявляли карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин.

Среди выделенных штаммов Klebsiella spp. в основной группе большинство сформировало высокую устойчивость к цефалоспоринам 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%).

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 карбапенемам **-** 97%, фторхинолонам II-III (дорипенем меропенем) поколения (ципрофлоксацин, левофлоксацин), что составило 75% и 82% соответственно. Выявлен высокий уровень резистентности к аминогликозидам II-III поколения (гентамицин и амикацин) – 25% и 44% соответственно.

Высокая активность антибактериальных препаратов в отношении штаммов Streptococcus spp., высеянных у пациентов без диабета, представлена группой цефалоспоринов III и IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим) – 88% и 92%, фторхинолонов – 94%, карбапенемов - 100%. Низкая чувствительность стрептококков к аминогликозидам (82%) объясняется их природной устойчивостью к данной группе АБП.

Обобщив результаты локального мониторинга резистентности ведущих возбудителей, можно предложить перечень АБП для эмпирической терапии,

ориентированной на профиль резистентности конкретных возбудителей. Дальнейшая тактика назначения антибактериальных препаратов зависит от результатов бактериологического исследования и определяет структуру этиотропной АБТ. Оптимизация антимикробной терапии, включающая эмпирическое назначение заведомо эффективных антибиотиков, выбранных на основании локальных микробиологических данных уже при начальных клинико-лабораторных признаках абдоминальной инфекции позволяет лечения больных сократить сроки сепсисом, снизить число послеоперационных осложненийи уровень летальности.

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ДИАБЕТА

4.1 Варианты эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях с учетом региональной чувствительности в проспективном этапе исследования

анализе врачебных назначений антибактериальной больным ГСО обеих (n=105)c групп установлено, что амоксициллин/клавуланат назначали в 21% (22/105) наблюдений, цефтриаксон в 39% (41/105) наблюдений, цефотаксим - в 20% (21/105) наблюдений, цефепим - в 32,4% (34/105) наблюдений, метронидазол - в 100% (105/105) наблюдений, левофлоксацин - в 26,7% (28/105) наблюдений, ципрофлоксацин в 61% (64/105) наблюдений, дорипенем - в 33% (35/105) наблюдений, меропенем - в 66.7% (70/105) наблюдений, тигециклин – в 6.7% (7/105) наблюдений, амикацин в 39% (41/105) наблюдений, флуконазол - в 10,5% (11/105) наблюдений, ванкомицин в 20% (21/105) наблюдений, линезолид - у 13% (14/105) пациентов. Структура врачебных назначений антибактериальной терапии у пациентов обеих групп исследования представлена на рис. 17.

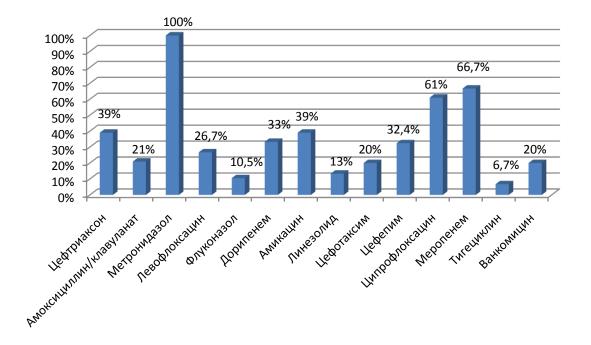


Рис. 17. Структура врачебных назначений антибактериальной терапии. Структура врачебных назначений в различные сроки заболевания у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и без него представлена на рис 18.

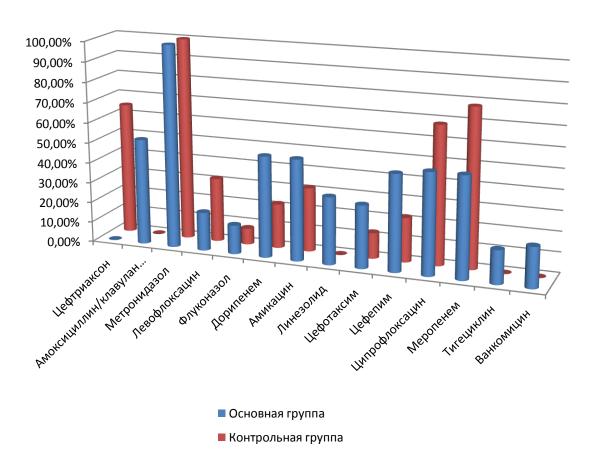


Рис. 18. Структура врачебных назначений основной и контрольной групп исследования.

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 тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных бактерий и анаэробов. Тигециклин не активен против Pseudomonas aeruginosa. Также некоторые представители семейства Enterobacteriacea, какие 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.

Пациентам обеих групп в первые сутки нахождения в ОАиР 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 РАСХИ «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение».

Сроки и режимы врачебных назначений антибактериальных препаратов у пациентов основной группы отражены в табл. 10.

Сроки и режимы АБТ у больных основной группы

	X	Kapa	ктер		Сроки и использу	емые антибактериал	ьные препараты	
	заб	боле	вания	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	С/п ЭПСТ с		ICT c	Амоксициллин/	Амоксициллин/	Ципрофлоксацин+	Дорипенем+	Дорипенем+Ван
	развитием		тием	клавуланат	клавуланат+	Флуконазол	Амикацин	комицин
	панк	креоі	некроза		Метронидазол			
(n=21)		21)						
Xo.	Холангиогенныеабсце		нныеабсце	Цефепим	Цефепим+	Левофлоксацин+	Меропенем	Тигециклин
	ссы г	пече	ни (n=7)		Метронидазол	Флуконазол		
ē	le		Спленэкт	Цефотаксим	Цефотаксим +	Цефепим+	Меропенем	Линезолид
ННЫ	ТЬНЬ		ОМИЯ		Метронидазол	Флуконазол		
Послеоперационные	интраабдоминальные	ссы	(n=13)					
пер	бдом	абсцессы	Резекция	Амоксициллин/	Амоксициллин/	Левофлоксацин+	Меропенем	Линезолид
слес	слео рааб		желудка	клавуланат+	клавуланат+	Метронидазол		
По	ИНТ		(n=1)	Метронидазол	Метронидазол			

Стартовая эмпирическая монотерапия у пациентов с ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа была зарегистрирована в 97,6% (41/42) случаев. В качестве стартовой терапии в зависимости от характера заболевания и вида оперативного вмешательства в 20 случаях были назначены цефалоспорины III и IV поколения (цефотаксим и цефепим), в 21 случае - амоксициллин/клавуланат. Комбинированная стартовая эмпирическая терапия использовалась в 1 случае (2,4%) и представлена антибактериальным препаратом пенициллинового ряда (амоксициллин/клавуланат) с метронидазолом. Выбор препаратов соответствовал протоколу ведения сепсиса в 82,4% (34/42) случаев.

Сроки и режимы врачебных назначений антибактериальных препаратов у пациентов контрольной группы отражены в табл. 11

Таблица 11 Сроки и режимы АБТ у больных контрольной группы

Характер забол	евания	Сроки и используемые антибактериальные препараты			
		1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	14-е сутки
С/п ЭПСТ с развитием и	панкреонекроза	Цефтриаксон	Цефтриаксон+	Ципрофлоксацин	Меропенем
(n=35)			Метронидазол		
Холангиогенные абсцессы печени		Цефепим	Цефепим+	Левофлоксацин+	Дорипенем+
(n=14)			Метронидазол	Метронидазол+	Амикацин
				Флуконазол	
	Спленэктомия	Цефотаксим	Цефотаксим +	Ципрофлоксацин+	Меропенем
Послеоперационные	(n=8)		Метронидазол	Флуконазол	
интраабдоминальные	Резекция	Цефтриаксон	Цефтриаксон+	Левофлоксацин+	Меропенем+
абсцессы	желудка (n=6)		Метронидазол	Метронидазол	Амикацин

У пациентов контрольной группы стартовая эмпирическая монотерапия была зарегистрирована в 100% (63/63) случаев и была представлена антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов III и IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон и цефепим).

В обеих исследуемых группах больных независимо от сопутствующей патологии забор биологического материала на бактериологическое исследование с целью определения чувствительности и резистентности к проводимой терапии производился на 3-и сутки лечения.

4.2 Анализ сроков пребывания в ОАиР и эффективности антибактериальной терапии гнойно-септических осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без диабета

Для оценки эффективности тактики назначения АБП при лечении ГСО органов брюшной полости проведен сравнительный анализ сроков лечения больных, динамики основных клинико-лабораторных показателей и показателей летальности.

Сроки лечения в реанимационном отделении и длительность госпитализации больных основной группы в зависимости от причин развития ГСО показаны в табл. 12.

Таблица 12 Продолжительность госпитализации больных основной группы в зависимости от причин развития ГСО

	П	рич	ина	разв	ития ГСО	Число больных	Реанимационный	Длительность
							койко/час, (М±m)	госпитализации,
								койко-дни,
								(M±m)
	(C/π 3	ЭПС	Тср	азвитием	21 (50%)	508±2,2	39±14,6
		П	анкр	еоне	екроза			
Xc	лан	гиог	енн	ые аб	сцессы печени	7 (17%)	495±3,2	33±11,3
ип		ИН			Спленэктомия	13 (31%)	496±1,7	32±9,5
epa	ole	ДОМ	альные абсцессы	Резекция	1 (2%)	502	34±8,2	
Послеопераци	онные	интраабдомин		абсце	желудка			
			-	Итог	0	42 (100%)	500,2±2,0	34,5±10,7

Как следует из представленной таблицы, дольше всего в отделении реанимации и в стационаре находились больные с развитием панкреонекроза после ЭПСТ и после резекции желудка, что обусловлено тяжестью их состояния и необходимостью проведения более длительной консервативной терапии, направленной на уменьшение интоксикации, восстановления пассажа по кишечнику и компенсации углеводного обмена.

Сроки пребывания в реанимационном отделении и длительность госпитализации больных контрольной группы в зависимости от причин развития ГСО показаны в табл. 13.

Таблица 13 Продолжительность госпитализации больных контрольной группы в зависимости от причин развития ГСО

	П	ричі	ина	разв	ития ГСО	Число больных	Реанимационный	Длительность
							койко/час, (М±m)	госпитализации,
								койко-дни,
								(M±m)
	(C/π 3	ЭПС	Тср	азвитием	35 (56%)	325±4,9	28±11,7
		П	анкр	реоне	екроза			
Xo	лан	гиог	енн	ые аб	сцессы печени	14 (22%)	344±6,8	39±9,2
пμ		ин			Спленэктомия	8 (12%)	331±2,5	30±7,7
ера	sie	дом	ые	ссы	Резекция	6 (10%)	324±3,5	32±8,6
Послеопераци	онные	интраабдомин	альные абсцессы	желудка				
			-	Итог	0	63 (100%)	331±3,7	32,3±9,1

Из представленной таблицы следует, что дольше всего в отделении реанимации и в стационаре находились больные с холангиогенными абсцессами печени, что было обусловлено развитием выраженного интоксикационного синдрома.

Как следует из представленных данных, 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 АРАСНЕ III и SOFA. При этом в

качестве исходных данных принимались показатели в первые сутки после операции.

Лабораторные показатели больных основной группы представлены в табл. 14.

Таблица 14

Лабораторные показатели больных основной группы в первые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос.	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	r_s
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9/\pi$	10,8±0,1	12,3±0,2	11,1±0,3	13,4±0,3	0,6
СОЭ, мм/час	28,3±0,4	24,5±0,2	25,8±0,2	26,1±0,4	0,6
T , ${}^{0}C$	$37,07\pm0,02$	37,56±0,05	37,2±0,04	38,06±0,07	0,6
ЛИИ, ед	$1,39\pm0,04$	$1,48\pm0,02$	1,43±0,06	$1,49\pm0,01$	0,5
СРБ, мг/л	6,15±0,18	6,12±0,26	5,45±0,31	7,8±0,41	0,5
ПКТ, нг/мл	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,5
АРАСНЕ, баллы	11,85±0,19	12,23±0,43	11,92±0,21	13,11±0,35	0,5
SOFA, баллы	2,15±0,18	$2,73\pm0,41$	$2,65\pm0,23$	$3,76\pm0,32$	0,6

*ЭПСТ — эндоскопическая папиллосфинктеротомия с развитием панкреонекроза, $\mathbf{A}\mathbf{\Pi}$ — абсцессы печени, $\mathbf{C}/\mathbf{\Im}$ — спленэктомия, $\mathbf{P}\mathbf{Ж}$ — резекция желудка.

У больных основной группы на первые сутки после операции лейкоцитоз отмечался во всех подгруппах. Наиболее выраженный лейкоцитоз имелся у больных после резекции желудка и составил $13,4\pm0,3$ ($\times10^9/\pi$), у пациентов после выполнения ЭПСТ повышение уровня лейкоцитов составило $10,8\pm0,1$ ($\times10^9/\pi$), после спленэктомии - $11,1\pm0,3$ ($\times10^9/\pi$), у больных с холангиогенными абсцессами печени - $12,3\pm0,2$ ($\times10^9/\pi$). У больных всех подгрупп наблюдали достоверное повышение СОЭ, температуры тела, СРБ. Показатели ЛИИ и уровня ПКТ у пациентов с ГСО

на фоне СД 2 в первые сутки нахождения в ОАиР находились в пределах физиологической нормы.

Лабораторные показатели больных контрольной группы представлены в табл. 15.

Таблица 15
Лабораторные показатели больных контрольной группы в первые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос.	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	$r_{\rm s}$
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9/\pi$	$7,8\pm0,2$	9,5±0,1	$9,2\pm0,2$	5,9±0,2	0,4
СОЭ, мм/час	27,2±0,3	20,3±0,2	23,4±0,4	18,1±0,4	0,6
T, ⁰ C	37,01±0,03	37,41±0,04	37,1±0,02	37,2±0,09	0,5
ЛИИ, ед	$1,02\pm0,04$	$1,32\pm0,05$	$1,21\pm0,03$	$1,24\pm0,06$	0,45
СРБ, мг/л	$3,45\pm0,21$	5,74±0,35	$4,89\pm0,29$	$5,63\pm0,13$	0,6
ПКТ, нг/мл	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,3
АРАСНЕ, баллы	11,13±0,12	12,1±0,47	11,1±0,11	$12,56\pm0,48$	0,3
SOFA, баллы	$1,89\pm0,1$	2,33±0,22	$1,78\pm0,17$	$1,42\pm0,1$	0,3

У пациентов контрольной группы на первые сутки после операции лейкоцитоз отмечался в двух подгруппах: после спленэктомии и у больных с абсцессами печени и составил 9,2±0,2 (×10⁹/л) и 9,5±0,1 (×10⁹/л) соответственно, а у пациентов после ЭПСТ и резекции желудка повышения уровня лейкоцитов не наблюдалось. У больных всех подгрупп наблюдали достоверное повышение СОЭ, температуры тела. Показатели ЛИИ и уровня ПКТ у пациентов с ГСО без СД 2 в первые сутки нахождения в ОАиР находились в пределах физиологической нормы. Повышение значения СРБ наблюдалось у пациентов с абсцессами печени и после резекции желудка и

составило $5,74\pm0,35$ (мг/л) и $5,63\pm0,13$ (мг/л) соответственно, а у больных после выполнения ЭПСТ и спленэктомии уровень СРБ оставался в пределах нормы.

У пациентов основной группы в качестве стартовой антибактериальной терапии после ЭПСТ был назначен амоксициллин/клавуланат в дозе 1,2 грамма парентерально 3 раза в сутки, у больных с холангиогенными абсцессами печени — цефепим внутривенно в дозе 1 грамм 2 раза в сутки, у пациентов с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии — цефтриаксон внутривенно в дозе 2 грамма 2 раза в сутки, после резекции желудка - амоксициллин/клавуланат в дозе 1,2 грамма парентерально 3 раза в сутки в комбинации с метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки.

Пациентам контрольной группы в качестве эмпирической антибактериальной терапии назначены следующие противомикробные препараты: после выполнения ЭПСТ и резекции желудка - цефтриаксон внутривенно в дозе 2 грамма 2 раза в сутки, с холангиогенными абсцессами печени — цефепим внутривенно в дозе 1 грамм 2 раза в сутки, после спленэктомии — цефотаксим внутривенно в дозе 2 грамма 2 раза в сутки.

Как видно из приведенных данных, у больных с СД 2 типа уже на первые сутки вне зависимости от этиологии ГСО наблюдались более высокие значения определяемых показателей по сравнению с пациентами без СД, т.к. установлено, что у пациентов с нарушением углеводного обмена в периферической крови изначально регистрируется повышение уровня острофазного белка и снижение функциональной активности нейтрофилов (Белякова Н.А., РуденкоЕ.В. и соавт., 2013). При этом средний уровень глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа составил 11,5±3 ммоль/л.

В дальнейшем отслеживалась динамика маркеров сепсиса на третьи, пятые, четырнадцатые и двадцать первые сутки нахождения пациентов в ОАиР. Показатели представлены в таблицах (табл.16-22).

Результаты определения маркеров сепсиса больных основной группы на третьи сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	рационные	\mathbf{r}_{s}
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9 / \pi$	12,6±0,3	14,6±0,4	13,2±0,2	13,6±0,2	0,6
СОЭ, мм/час	32,4±0,2	27,2±0,6	25,9±0,2	29,2±0,3	0,7
T , ${}^{0}C$	$37,43\pm0,03$	$37,9\pm0,03$	37,64±0,01	38,15±0,02	0,7
ЛИИ, ед	$1,47\pm0,06$	1,55±0,02	1,53±0,07	1,81±0,04	0,7
СРБ, мг/л	$7,22\pm0,42$	7,17±0,12	8,32±0,46	9,5±0,13	0,6
ПКТ, нг/мл	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	0,7
АРАСНЕ, баллы	12,41±0,25	12,6±0,4	13,1±0,31	13,67±0,68	0,6
SOFA, баллы	$3,16\pm0,21$	3,1±0,47	2,45±0,11	4,29±0,71	0,6

Таблица 17

Результаты определения маркеров сепсиса больных контрольной группы на третьи сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос.	пожнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	$r_{\rm s}$
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдог	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	$(M\pm m)$	
Le, $\times 10^9 / \pi$	8,1±0,4	9,7±0,2	10,3±0,03	$8,3\pm0,2$	0,6
СОЭ, мм/час	25,3±0,2	22,6±0,2	25,2±0,2	$23,3\pm0,3$	0,5
T , ${}^{0}C$	37,21±0,06	37,52±0,03	37,34±0,04	$37,82\pm0,1$	0,6
ЛИИ, ед	$1,36\pm0,07$	1,39±0,02	$1,29\pm0,03$	$1,56\pm0,09$	0,5
СРБ, мг/л	5,37±0,26	$7,72\pm0,46$	$7,64\pm0,21$	$6,42\pm0,15$	0,6
ПКТ, нг/мл	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,6
АРАСНЕ, баллы	11,49±0,14	12,8±0,51	12,51±0,15	$13,1\pm0,16$	0,5
SOFA, баллы	2,33±0,13	2,6±0,41	2,75±0,02	2,41±0,63	0,5

На третьи сутки нахождения в ОАиР на фоне проводимой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов основной группы отмечалось нарастание показателей лейкоцитоза во всех подгруппах по сравнению с исходными данными: после ЭПСТ с $10.8\pm0.1~(\times10^9/\pi)$ до 12.6 ± 0.3 $(\times 10^9/\pi)$, после спленэктомии с $11,1\pm 0,3$ $(\times 10^9/\pi)$ до $13,2\pm 0,2$ $(\times 10^9/\pi)$, у больных с холангиогенными абсцессами печени с $12,3\pm0,2$ ($\times10^9$ /л) до $14,6\pm0,4$ $(\times 10^9/\pi)$, после резекции желудка с 13.4 ± 0.3 $(\times 10^9/\pi)$ до 13.6 ± 0.2 $(\times 10^9/\pi)$, а у контрольной пациентов группы увеличение количества лейкоцитов наблюдалось лишь в двух подгруппах: после спленэктомии с $9.2\pm0.2~(\times10^9/\pi)$ до 10.3 ± 0.3 (× 10^9 /л) и у больных с холангиогенными абсцессами печени с $9.5\pm0.1~(\times10^9/\pi)$ до $9.7\pm0.2~(\times10^9/\pi)$, после ЭПСТ и резекции желудка данные показатели оставались в пределах физиологической нормы.

В обеих группах на третьи сутки сохранялись повышенные значения СОЭ, СРБ и температуры тела (p<0,05).

У пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа нарастание ЛИИ отмечалось в трех подгруппах: после спленэктомии с $1,43\pm0,06$ (ед.) до $1,53\pm0,07$ (ед.), у больных с абсцессами печени с $1,48\pm0,02$ (ед.) до $1,55\pm0,02$ (ед.), после резекции желудка с $1,49\pm0,01$ (ед.) до $1,81\pm0,04$ (ед.), а в группе наблюдений без СД 2 нарастание ЛИИ отмечалось лишь в подгруппе пациентов после резекции желудка с $1,24\pm0,06$ (ед.) до $1,56\pm0,09$ (ед.).

Уровень прокальцитонина в обеих группах исследования на третьи сутки лечения в ОАиР не превышал 2 нг/мл.

Увеличение у пациентов обеих групп лабораторных показателей степени эндогенной интоксикации считали показанием к назначению второго антибактериального препарата - метронидазола. На 3-и сутки произведен забор биологического материала (кровь, моча) с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к АБТ.

Результаты определения маркеров сепсиса больных основной группы на пятые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос.	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	r_{s}
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9/\pi$	20,9±0,8	24,3±0,2	21,6±0,3	22,1±0,1	0,7
СОЭ, мм/час	45,2±0,1	42,5±0,3	38,9±0,1	48,4±0,2	0,7
T , ${}^{0}C$	$38,32\pm0,05$	37,95±0,03	37,91±0,02	$38,32\pm0,03$	0,8
ЛИИ, ед	$2,89\pm0,02$	$2,76\pm0,23$	$2,99\pm0,01$	2,9±0,1	0,7
СРБ, мг/л	$15,42\pm0,38$	18,86±0,41	19,79±0,23	20,81±0,32	0,8
ПКТ, нг/мл	от 2 до 10	от 2 до 10	от 2 до 10	от 2 до 10	0,8
АРАСНЕ, баллы	$14,9\pm0,2$	13,4±0,3	14,1±0,26	13,8±0,1	0,8
SOFA, баллы	$6,6\pm0,1$	4,6±0,21	5,87±0,36	$7,6\pm0,1$	0,8

Таблица 19

Результаты определения маркеров сепсиса больных контрольной группы на пятые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос.	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	r_{s}
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9 / \pi$	$11,3\pm0,2$	13,4±0,4	11,2±0,2	15,8±0,4	0,6
СОЭ, мм/час	$28,9\pm0,1$	24,2±0,1	27,9±0,3	25,6±0,2	0,6
T, ⁰ C	$37,52\pm0,02$	37,87±0,02	37,82±0,1	38,1±0,1	0,7
ЛИИ, ед	$1,59\pm0,04$	$2,2\pm0,03$	$1,78\pm0,05$	2,1±0,04	0,7
СРБ, мг/л	$8,32\pm0,12$	8,35±0,21	$8,46\pm0,37$	$9,79\pm0,14$	0,7
ПКТ, нг/мл	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	0,7
АРАСНЕ, баллы	$13,78\pm0,35$	14,1±0,27	13,8±0,11	13,6±0,09	0,6
SOFA, баллы	5,73±0,46	4,3±0,41	4,92±0,24	5,7±0,04	0,6

На пятые сутки нахождения в ОАиР у пациентов основной группы показатель лейкоцитоза по сравнению с исходными данными увеличился в 1,7 раза после резекции желудка, в 1,9 раза - после ЭПСТ, спленэктомии и у больных с абсцессами печени, в контрольной группе лейкоцитоз по сравнению с исходными данными увеличился в 1,2 раза после спленэктомии, в 1,4 раза - после ЭПСТ и у больных с абсцессами печени, в 2,7 раза - у пациентов после резекции желудка.

Уровень СОЭ в основной группе наблюдений увеличился в 1,5 раза после спленэктомии, в 1,6 раза - после ЭПСТ, в 1,7 раза у больных с абсцессами печени, в 1,9 раза у пациентов после резекции желудка, а в контрольной группе в 1,1 раза - после ЭПСТ, в 1,2 раза - после спленэктомии и у больных с абсцессами печени, в 1,4 раза - после резекции желудка.

Показатель ЛИИ на пятые сутки лечения у пациентов основной группы по сравнению с исходными значениями увеличился в 1,9 раза в двух подгруппах - у больных с абсцессами печени и после резекции желудка, в двух других подгруппах — после ЭПСТ и спленэктомии — в 2,1 раза, а у пациентов контрольной группы в 1,5 раза - после спленэктомии, в 1,6 раза - после ЭПСТ, в двух других подгруппах - у больных с абсцессами печени и после резекции желудка — в 1,7 раза.

Уровень СРБ в основной группе наблюдений после ЭПСТ увеличился в 2,5 раза от исходного значения, после резекции желудка — в 2,6 раза, у больных с холангиогенными абсцессами печени — в 3,1 раза, после спленэктомии — в 3,6 раза, а в контрольной группе у больных с абсцессами печени в 1,4 раза, после спленэктомии и резекции желудка — в 1,7 раза, после ЭПСТ — в 2,4 раза.

Значение ПКТ на пятые сутки нахождения в ОАиР у пациентов основной группы по сравнению с исходными данными увеличилось и

находилось в пределах от 2 до 10 нг/мл во всех подгруппах, а в контрольной группе во всех подгруппах не превышал 2 нг/мл (χ^2 =11,4, df=3, p=0,04).

На пятые сутки были получены результаты бактериологического исследования и режим АБТ был скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности. Таким образом, эмпирическая антибактериальная терапия заменена на этиотропную.

У пациентов основной группы (n=42) по данным микробиологического исследования после ЭПСТ с развитием панкреонекроза (21/42) был выявлен рост E. coli $10^6 \pm 10^2$ KOE, Candida spp. $10^5 \pm 10^3$ KOE, чувствительные к ципрофлоксацину, что явилось основанием для замены АБТ на фторхинолоны второго поколения совместно c антимикотическими препаратами (флуконазол). У пациентов с холангиогенными абсцессами печени (7/42) микробиологический пейзаж был представлен E. coli $10^6 \pm 10^2$ KOE, Proteus spp. $10^7 \pm 10^2$ КОЕ, Candida spp. $10^5 \pm 10^3$ КОЕ, чувствительными к левофлоксацину и флуконазолу. пациентов В подгруппе c послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии (13/42) выявлен рост E. coli $10^6 \pm 10^2$ KOE, Enterococcus spp. $10^6 \pm 10^2$ KOE, Proteus spp. $10^7 \pm 10^2$ KOE, Candida spp. $10^5 \pm 10^3$ KOE. У данной подгруппы антибактериальная терапия была заменена на цефепим с флуконазолом. У пациентов в подгруппе с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после резекции желудка (1/42) микробиологический пейзаж был представлен E. coli $10^6 \pm 10^2$ KOE, Enterococcus spp. $10^6 \pm 10^2 \, KOE$, Proteus spp. $10^7 \pm 10^2 \, KOE$, чувствительный к левофлоксацину.

У пациентов контрольной группы (n=63) по результатам микробиологического исследования после ЭПСТ с развитием панкреонекроза (35/63) была высеяна Е. coli $10^4\pm10^2$ КОЕ, что явилось основанием для замены АБТ на фторхинолоны второго поколения — ципрофлоксацин. У пациентов с холангиогенными абсцессами печени (14/63) по данным бактериологического посева выявлен рост Е. coli $10^4\pm10^2$ КОЕ, Enterococcus faecalis $10^5\pm10^2$ КОЕ, Саndida spp. $10^5\pm10^2$ КОЕ, произведена смена антибактериальных препаратов

на левофлоксацин в комбинации с метронидазолом и флуконазолом. У пациентов с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии (8/63) получен рост E. coli $10^4\pm10^2$ KOE, Candida spp. $10^5\pm10^2$ KOE, что явилось основанием для смены АБТ с цефалоспоринов третьего поколения на фторхинолоны в комбинации с флуконазолом. У пациентов в подгруппе с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после резекции желудка (6/63) микробиологический пейзаж был представлен E. coli $10^4\pm10^2$ KOE, Enterococcus faecalis $10^5\pm10^2$ KOE, Streptoccuss spp. $10^5\pm10^3$ KOE, чувствительными к левофлоксацину.

Таблица 20 Результаты определения маркеров сепсиса больных основной группы на четырнадцатые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	ины гнойно-се	птических ос	ложнений	
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	$r_{\rm s}$
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдо	минальные	
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9 / \pi$	$22,1\pm0,2$	25,8±0,1	22,8±0,4	23,7±0,2	0,8
СОЭ, мм/час	$46,7\pm0,2$	44,3±0,2	40,4±0,3	$48,7\pm0,1$	0,8
T, ⁰ C	$38,81\pm0,06$	39,24±0,01	38,91±0,02	$38,58\pm0,06$	0,9
ЛИИ, ед	$5,36\pm0,07$	$3,74\pm0,12$	4,23±0,03	4,92±0,19	0,8
СРБ, мг/л	$20,58\pm0,14$	22,51±0,16	21,67±0,12	21,42±0,51	0,9
ПКТ, нг/мл	от 2 до 10	от 2 до 10	от 2 до 10	от 2 до 10	0,9
АРАСНЕ, баллы	$16,7\pm0,3$	18,1±0,4	15,4±0,31	16,5±0,2	0,8
SOFA, баллы	$7,7\pm0,2$	7,3±0,2	$6,8\pm0,2$	8,1±0,3	0,8

Результаты определения маркеров сепсиса больных контрольной группы на четырнадцатые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причи	Причины гнойно-септических осложнений				
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеопер	ационные	$r_{\rm s}$	
	$(M\pm m)$	$(M\pm m)$	интраабдог	минальные		
			абсц	ессы		
			С/Э	РЖ		
			$(M\pm m)$	(M±m)		
Le, $\times 10^9 / \pi$	10,9±0,1	12,2±0,1	10,6±0,2	14,1±0,3	0,8	
СОЭ, мм/час	$27,2\pm0,2$	22,1±0,3	26,5±0,1	24,3±0,1	0,7	
T , ${}^{0}C$	$37,2\pm0,1$	37,5±0,1	$37,4\pm0,2$	$37,4\pm0,2$	0,8	
ЛИИ, ед	$1,42\pm0,02$	$1,6\pm0,02$	$1,52\pm0,03$	$1,7\pm0,01$	0,8	
СРБ, мг/л	$6,43\pm0,1$	7,6±0,2	$7,2\pm0,3$	8,2±0,1	0,8	
ПКТ, нг/мл	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	0,9	
АРАСНЕ, баллы	11,8±0,23	12,5±0,22	12,1±0,1	11,4±0,06	0,8	
SOFA, баллы	$4,57\pm0,4$	$3,7\pm0,35$	$3,89\pm0,21$	$3,8\pm0,02$	0,8	

На 14-е сутки у пациентов основной группы по данным клиниколабораторных исследований, результатов микробиологического исследования после ЭПСТ с развитием панкреонекроза был выявлен рост Proteus spp., E. coli, чувствительные к дорипенему и амикацину, что явилось основанием для замены АБТ. У пациентов с холангиогенными абсцессами печени и послеоперационными интраабдоминальными абсцессами микробиологический пейзаж был представлен Enterococcus spp., P. aeruginosa, Klebsiella spp., чувствительными к меропенему.

У пациентов контрольной группы на 14-е сутки лечения по результатам микробиологического исследования после ЭПСТ с развитием панкреонекроза была высеяна Р. aeruginosa, Е. coli, что явилось основанием для замены АБТ на меропенем. У пациентов с холангиогенными абсцессами печени и послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после резекции желудка по данным бактериологического посева выявлен рост Streptococcus

spp., Enterococcus faecalis, произведена смена антибактериальных препаратов на карбапенем с аминогликозидом. У пациентов с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами после спленэктомии получен рост Р. aeruginosa, что явилось основанием для смены АБТ на меропенем.

Как следует из вышеизложенного, основные маркеры сепсиса у пациентов с сахарным диабетом остаются высокими к концу второй недели, в то время как положительная динамика у пациентов без диабета намечается уже на четырнадцатые сутки лечения в виде снижения лейкоцитоза, СОЭ, температуры тела, уменьшения показателей ЛИИ, СРБ, ПКТ и снижения баллов по интегральным шкалам. Как показано выше, у больных с ГСО на фоне СД 2 усугубляется течение основной патологии, инфекция имеет более затяжной и агрессивный характер течения, удлиняются сроки лечения и ухудшается прогноз болезни.

Таблица 22 Результаты определения маркеров сепсиса больных основной группы на двадцать первые сутки нахождения в ОАиР

Маркеры	Причины гнойно-септических осложнений				
сепсиса	ЭПСТ+П	АΠ	Послеоперационные		r_s
	$(M\pm m)$	(M±m)	интраабдоминальные		
			абсцессы		
			С/Э	РЖ	
			(M±m)	(M±m)	
Le, $\times 10^9/\pi$	15,2±0,3	17,3±0,2	$14,1\pm0,2$	$16,8\pm0,1$	0,9
СОЭ, мм/час	$35,7\pm0,1$	36,8±0,4	33,1±0,2	$34,7\pm0,1$	0,9
T, ⁰ C	37,1±0,2	37,62±0,03	37,41±0,04	37,32±0,02	0,9
ЛИИ, ед	$3,51\pm0,02$	3,24±0,1	$2,82\pm0,02$	$2,98\pm0,12$	0,9
СРБ, мг/л	$17,5\pm0,1$	15,92±0,06	$16,84\pm0,1$	15,42±0,21	0,9
ПКТ, нг/мл	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	от 0,5 до 2	0,9
АРАСНЕ, баллы	$12,1\pm0,2$	14,3±0,1	11,4±0,3	12,8±0,2	0,9
SOFA, баллы	5,3±0,3	5,6±0,4	4,9±0,1	4,5±0,2	0,9

Пациенты контрольной группы после замены антибактериальной терапии на 14-е сутки переводились в профильное хирургическое отделение.

Пациенты основной группы продолжали лечение в ОАиР, на 21-е сутки произведена повторная замена антибактериальной терапии согласно полученному микробиологическому исследованию.

У пациентов после ЭПСТ с развитием панкреонекроза (21/42) амикацин, учитывая его ото- и нефротоксичное действие и рекомендованный курс терапии не более 7 суток, был заменен на ванкомицин, т.к. по результату бактериологического посева получен рост Enterococcus spp. В подгруппе пациентов с холангиогенными абсцессами печени (7/42) высеян VRE, который чувствителен к тигециклину. У пациентов с послеоперационными интраабдоминальными абсцессами (14/42) получен рост Enterococcus spp., чувствительный к линезолиду.

Проанализировав динамику основных маркеров сепсиса у пациентов с сахарным диабетом и без диабета, констатируем, что у больных с сопутствующей эндокринной патологией эти показатели остаются высокими и прогрессивно увеличиваются вплоть до двадцать первых суток нахождения в ОАиР, в то время как положительная динамика у пациентов без диабета намечается уже на четырнадцатые сутки лечения, а к концу третьей недели вышеуказанные показатели приближаются к физиологической норме.

Летальность составила 2,85% (3/105), из них две женщины входили в основную группу и один мужчина — в контрольную. Причиной летального исхода у пациентов основной группы в первом случае была тромбоэмболия ветвей легочных артерий с развитием постинфарктной двусторонней пневмонии на 28-е сутки лечения в ОАиР, а во втором случае на 8-е сутки проводимой интенсивной терапии развилась острая почечная недостаточность, приведшая к смерти больной. Причиной смерти пациента из контрольной группы явилось развитие трансмурального инфаркта миокарда на

15-е сутки нахождения в ОАиР, осложненного острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Тактика назначения антибактериальных препаратов не оказывала влияние на летальный исход.

Таким образом, благодаря оптимизации выбранной тактики антимикробной терапии при ГСО, дифференцированному подходу при назначении антибактериальных препаратов, индивидуальному и обоснованному выбору эмпирической и этиотропной АБТ, улучшатся результаты лечения больных с СД 2 типа, что позволит сократить сроки лечения.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Абдоминальная хирургическая инфекция, осложненная септическим состоянием на фоне сахарного диабета 2 типа, остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной медицины (Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2006; Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Лунякина О.В., Дедов И.И., 2008; А.В. Дехнич, 2013). Течение гнойносептических заболеваний органов брюшной полости на фоне СД 2 типа имеет более затяжной и агрессивный характер течения, удлиняются сроки госпитализации и ухудшается прогноз болезни, что часто сопровождается выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена (Магакі Т., Ishii Y., Такауата Т., 2007). Даже несмотря на современные успехи микробиологической диагностики, использование различных схем АБТ, включающих высокоэффективные препараты нового поколения, летальность при ГСО на фоне СД 2 типа остается высокой и достигает 30-40% (Андреев А.А., Глухов А.А., Курицын Ю.Г., 2012).

Ведущим критерием качества оказания медицинской помоши абдоминальной хирургической инфекцией, позволяющим пациентам улучшить исход заболевания и сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре, является своевременно начатая и адекватная антибактериальная терапия. В последние годы опубликовано большое количество зарубежного И отечественного материала вопросам диагностики и лечения пациентов с абдоминальным сепсисом. В данных клинических рекомендациях изложены современные подходы К антибактериальной терапии, разработанные на основании результатов большого числа клинических исследований, современных данных об этиологии интраабдоминальных инфекций, сведений ინ новых антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-септических осложнений органов брюшной полости. Улучшение результатов лечения во многом зависит от систематизации подходов к терапии данной категории больных.

Учитывая неблагоприятные тенденции нарастании В анибиотикорезистентности возбудителей абдоминального сепсиса, целью исследования явилось определение возможных факторов риска развития инфекционного ассоциированного c проблемными процесса, ПО чувствительности штаммами микроорганизмов, предложить обоснованную эмпирическую стартовую и в дальнейшем этиотропную антибактериальную терапию у данной категории больных.

Однако разработка современных рекомендаций не всегда является гарантией их строгого исполнения, что может нежелательно сказаться на исходе заболевания. С целью получения данных о реальной практике применения антимикробных препаратов при ГСО органов брюшной полости СД 2 фоне типа В Γ. Волгограде было на проведено фармакоэпидемиологическое исследование, В которого изучена ходе структура и тактика применения антимикробных лекарственных средств согласно действующим рекомендациям.

В результате проведенного микробиологического исследования в группе больных с СД 2 типа выявлено, что в структуре возбудителей ГСО лидирующую позицию занимает Е. coli (45,2%). Полученные результаты сходны с литературными данными, согласно которым Е. coli является наиболее частым (40-45%) возбудителем ГСО в абдоминальной хирургии (Белокуров Ю.Н., Ларичев А.Н., 2007). 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 Е. coli к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда I-IV поколения (23-51%), гентамицину (34%), ингибиторзащищенному амоксициллину (26%), метронидазолу (24%).

Высокую активность в отношении Е. coli проявляли левофлоксацин, карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин, линезолид и тигециклин. Полученные результаты, во-первых, свидетельствуют о высоком риске у пациентов диабетом развития абдоминального сепсиса, вызванных резистентными штаммами Е. coli, во-вторых, это может свидетельствовать о высоком уровне региональной антибиотикорезистентности кишечной требует проведения дополнительного палочки. что мониторинга резистентности Е. coli в нашем регионе.

Среди выделенных штаммов Klebsiella spp. большинство сформировало высокую устойчивость к цефалоспоринам 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 (χ^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 b-лактамы и антианаэробные препараты (Балныков С.И., Руднов В.А., Бельский Д.В., 2011; Багненко С.Ф., 2005; Cacopardo B, Pinzone M, 2013). Наиболее широким спектром, охватывающим практически этиологические все значимые возбудители, несомненно, обладают карбапенемы И защищенные антисинегнойные препараты, которые ΜΟΓΥΤ назначаться режиме В монотерапии. Идеальными препаратами ДЛЯ монотерапии служат карбапенемы (Меропенем, Дорипенем), ингибиторзащищенные b-лактамы (Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат) ингибиторзащищенный цефалоспорин (Цефоперазон/сульбактам) (Кузнецова М.В., Карпунина Т.И., Егоров Д.О., 2010).

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 цефалоспоринами ІІІ и ІV поколения (цефотаксим и цефепим), а в 50% случаев — b-лактамным 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 (Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В., Краснов В.Г.).

На основании данных проведенного проспективного исследования по определению локальной антибиотикорезистентности и чувствительности к антибактериальным препаратам для лечения ГСО в абдоминальной хирургии нами предложены рекомендации по целенаправленной антибактериальной терапии, которые представлены в таблице 23.

Таблица 23

Выбор антимикробных препаратов для лечения абдоминальной инфекции установленной этиологии

Прамотрицательные	Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства				
Кlebsiella spp. (БЛРС-) Поколения Пиперациллин/тазобактам Фторхинолоны Е. coli Карбапенемы (меропенем, имипенем, эртапенем) Епterococcus spp. Ротоешя spp. Решифоперазон/ сульбактам Цефоперазон/сульбактам Дефепим Дефепим Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Пиперациллин/тазобактам Пиперациллин/тазобактам Пифоперазон/ сульбактам Пифоперазон/ сульбактам Пифоперазон/ сульбактам Пифоперазон/ сульбактам Пифоперазон/ сульбактам Пиперациллин Пефепим Сапанные Трамположительные Епterococcus faecalis, Чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Пинезолид Ванкомицин ± ампициллин Пинерациллин Пинерациллин Пинерациллин Пиперациллин Пиперациллин Пиперациллин Пиперациллин Пиперациллин Пиперациллин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Перотаксим Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Перотаксим Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Перотаксим Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Перотаксим Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Певофлоксацин Перотаксим Певофлоксацин Певофлоксацин Перотаксим	Грамотрицательные						
Пиперациллин/тазобактам Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Тигециклин Тигецикл	E. coli	Цефалоспорины III – IV	Карбапенемы (меропенем,				
Е. соli Карбапенемы (меропенем, Кlebsiella spp. (БЛРС+) Епterococcus spp. Рroteus spp. Рseudomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Карбапенемы (меропенем, эртапенем) Рseudomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефепим Пипрофлоксацин или певофлоксацин Саndida spp. Трамположительные Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Титециклин Карбапенемы Пиперациллин/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Тигециклин Тигециклин Тигециклин Карбапенем Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Перофлоксацин Пер	Klebsiella spp.	поколения	дорипенем, имипенем,				
Е. coli Карбапенемы (меропенем, Кlebsiella spp. (БЛРС+) Вепterococcus spp. Ротоteus spp. Вешdomonas aeruginosa Решdomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Цефоперазон/ сульбактам Цефепим Веретания Сапdida spp. Вепterococcus faecalis, Чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Вензилпенициллин Вензилпенициллин Вензилпенициллин Ванкомицин ± ампициллину Ванкомицин ± ампициллину Ванкомицин ± ампициллину Верофлоксацин Ванкомицин тигециклин Ванкомицин тигециклин Ванкомицин тигециклин Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин Каспофунгин Ампициллин/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Ванкомицин тигециклин Ванкомицин тигециклин Карбапенем Левофлоксацин Карбапенем Левофлоксацин Карбапенем Левофлоксацин Карбапенем Левофлоксацин	(БЛРС–)	Пиперациллин/тазобактам	эртапенем)				
Klebsiella spp. (БЛРС+) дорипенем, имипенем, эртапенем) Тигециклин Enterococcus spp. Proteus spp. Карбапенемы (меропенем, имипенем, эртапенем) Цефепим Фторхинолоны Pseudomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Ицефоперазон/ сульбактам Ицефепим Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) Саndida spp. Флуконазол Амфотерицин В Каспофунгин Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Ампициллин Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Ванкомицин ± ампициллин Динезолид Титециклин Streptococcus spp. Ампициллин Цефотаксим Карбапенем Девофлоксацин		Фторхинолоны	Цефоперазон/сульбактам				
Епterococcus spp. Рroteus spp. Рroteus spp. Рseudomonas aeruginosa Вешиотора и предпратилния предпратилни предпратилния предпр	E. coli	Карбапенемы (меропенем,	Цефоперазон/сульбактам				
Епterococcus spp. Рroteus spp. Рroteus spp. Выбапенемы (меропенем, родипенем, разрапенем) Решифопоразон/ сульбактам Цефоперазон/ сульбактам Цефепим девофлоксацин или дефепим девофлоксацин дефепим девофлоксацин дефепим девофлоксацин дефепим девофлоксацин дефепим девофлоксацин дефотаксим девофлоксацин девофлоксацин девофлоксацин дефотаксим девофлоксацин девофлоксацин девофлоксацин дефотаксим девофлоксацин девофлоксацин дефотаксим девофлоксацин девофлоксац	Klebsiella spp. (БЛРС+)	дорипенем, имипенем,	Тигециклин				
Ргоteus spp. дорипенем, имипенем, эртапенем) Рseudomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Цефтазидим Цефепим Саndida spp. Флуконазол Амфотерицин В Грамположительные Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Еnterococcus faecalis, Ванкомицин ± ампициллину Епterococcus faecalis, Ванкомицин ± ампициллин Карбапенем Дефотаксим Карбапенем Дефотоксацин Карбапенем Дефотоксацин Карбапенем Девофлоксацин		эртапенем)					
Рѕеиdomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Цефтазидим Цефтазидим Цефепим Саndida spp. Флуконазол Амфотерицин В Грамположительные Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Епterococcus faecalis, Устойчивый к ампициллину Епterococcus faecalis, Устойчивый к ампициллин Дипрофлоксацин Каспофунгин Ампициллин/сульбактам Пиперациллин/газобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Тигециклин Тигециклин Зинезолид Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем Певофлоксацин Карбапенем	Enterococcus spp.	Карбапенемы (меропенем,	Цефепим				
Pseudomonas aeruginosa Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/ сульбактам Ицефтазидим Цефтазидим Ципрофлоксацин или левофлоксацин или левофлоксацин Ципрофлоксацин или левофлоксацин или левофлоксацин Саndida spp. Флуконазол Амфотерицин В Каспофунгин Еnterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Ампициллин Пиперациллин/газобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Тигециклин Enterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Ванкомицин ± ампициллин Ампициллин Тигециклин Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Левофлоксацин Цефотаксим Левофлоксацин	Proteus spp.	дорипенем, имипенем,	Фторхинолоны				
Цефоперазон/ сульбактам меропенем, дорипенем) Цефтазидим Ципрофлоксацин или Саndida spp. Флуконазол Каспофунгин Каспофунгин Еnterococcus faecalis, Ампициллин Ампициллин/сульбактам чувствительный к Бензилпенициллин Пиперациллин/тазобактам ампициллину и Левофлоксацин аминогликозидам Леесциклин Епterococcus faecalis, Ванкомицин ± Тигециклин устойчивый к ампициллин Тигециклин зампициллину Линезолид Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин		эртапенем)					
Цефтазидим Ципрофлоксацин или левофлоксацин Саndida spp. Флуконазол Каспофунгин Трамположительные Enterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Ампициллин/газобактам Имипенем аминогликозидам Левофлоксацин Моксифлоксацин Enterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин Ванкомицин ± ампициллин Тигециклин Зtreptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин	Pseudomonas aeruginosa	Пиперациллин/тазобактам	Карбапенемы (имипенем,				
Сапdida spp. Флуконазол Амфотерицин В Каспофунгин Грамположительные Enterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Enterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин Ванкомицин ± Тигециклин Enterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин Зампициллин Карбапенем Дефотаксим Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Дефотаксим		Цефоперазон/ сульбактам	меропенем, дорипенем)				
Саndida spp. Флуконазол Амфотерицин В Каспофунгин Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Бензилпенициллин Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Ванкомицин ± ампициллин Линезолид Тигециклин Streptococcus spp. Ампициллин Цефотаксим Карбапенем Левофлоксацин		Цефтазидим	Ципрофлоксацин или				
Амфотерицин В Грамположительные Enterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Пиперациллин/тазобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Еnterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин зампициллину Ванкомицин ± ампициллин Линезолид Тигециклин Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Левофлоксацин		Цефепим	левофлоксацин				
Грамположительные Enterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Ампициллин Бензилпенициллин Ампициллин/газобактам Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Еnterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин Ванкомицин ± ампициллин Тигециклин Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Левофлоксацин Цефотаксим Левофлоксацин	Candida spp.	Флуконазол	Каспофунгин				
Епterococcus faecalis, чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Еnterococcus faecalis, устойчивый к ампициллину Тигециклин Ванкомицин ± ампициллину Тигециклин Тигециклин Тигециклин Карбапенем Девофлоксацин Линезолид Карбапенем Девофлоксацин Линезолид Карбапенем Девофлоксацин Карбапенем Девофлоксацин Карбапенем Дефотаксим		Амфотерицин В					
чувствительный к ампициллину и аминогликозидам Бензилпенициллин Имипенем Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Епterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин ампициллину Ванкомицин ± ампициллин Линезолид Тигециклин Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Дефотаксим Карбапенем Левофлоксацин	Грамположительные						
ампициллину и аминогликозидам Левофлоксацин Моксифлоксацин Моксифлоксацин Епterococcus faecalis, Ванкомицин ± Тигециклин устойчивый к ампициллин Линезолид Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин	Enterococcus faecalis,	Ампициллин	Ампициллин/сульбактам				
аминогликозидам Еnterococcus faecalis, устойчивый к ампициллин Ванкомицин ± Тигециклин Тигециклин Линезолид Ванкомицин тигециклин Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин	чувствительный к	Бензилпенициллин	Пиперациллин/тазобактам				
Enterococcus faecalis, устойчивый к ампициллинВанкомицин ± ампициллинТигециклинStreptococcus spp.Ампициллин ЦефотаксимКарбапенем Левофлоксацин	ампициллину и		Имипенем				
Enterococcus faecalis,	аминогликозидам		Левофлоксацин				
устойчивый к ампициллин Линезолид Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Дефотаксим Левофлоксацин			Моксифлоксацин				
ампициллину Линезолид Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем	Enterococcus faecalis,	Bанкомицин ±	Тигециклин				
Streptococcus spp. Ампициллин Карбапенем Цефотаксим Левофлоксацин	устойчивый к	ампициллин					
Цефотаксим Левофлоксацин	ампициллину	Линезолид					
	Streptococcus spp.	Ампициллин	Карбапенем				
Цефтриаксон Моксифлоксацин		Цефотаксим	Левофлоксацин				
, I I		Цефтриаксон	Моксифлоксацин				

ВЫВОДЫ

- 1. Структура потребления 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%), ципрофлоксацин (61%), дорипенем (33%), меропенем (66,7%), тигециклин (6,7%), амикацин (39%), флуконазол (10,5%), ванкомицин (20%), линезолид (13%).
- Стартовая эмпирическая монотерапия у пациентов с ГСО органов брюшной полости на фоне СД 2 типа была зарегистрирована в 97,6% случаев. В качестве стартовой терапии в зависимости от характера заболевания и вида оперативного вмешательства были назначены цефалоспорины III и IV поколения, амоксициллин/клавуланат. Комбинированная стартовая эмпирическая терапия использовалась в 1 случае (2,4%) и представлена антибактериальным препаратом пенициллинового ряда (амоксициллин/клавуланат) c метронидазолом. Выбор препаратов соответствовал 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%), a 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%).

отношении Высокую активность В E.coli проявляли левофлоксацин, карбапенемы (дорипенем и меропенем), амикацин, линезолид и тигециклин. Среди выделенных штаммов Klebsiella spp. большинство сформировало высокую устойчивость К цефалоспоринам I-IV поколений (85-68%), аминогликозидам: резистентность к гентамицину составила 68%, к амикацину ципрофлоксацину – 76%, амоксициллин/клавуланату – 46%. Карбапенемы характеризуются высокой активностью в отношении Klebsiella (93%). Штаммы **Proteus** spp. были наиболее резистентны амоксициллин/клавуланату и цефотаксиму – 32% и 22% соответственно.

- 5. По результатам фармакоэпидемиологического исследования первое место по структуре потребления антибактериальных препаратов за весь период лечения в ОАиР в обеих группах занимают цефалоспорины III-IV поколения (17,92±1,8) DDD, второе - разделили между собой группа нитроимидазолов (метронидазол) и азолы (флуконазол), имеющие равный объем потребления - $(13,54\pm1,8)$ и $(13,56\pm1,7)$ DDD соответственно, третье – карбапенемы меропенем $(12,4\pm1,2)$ и дорипенем $(11,8\pm1,8)$ DDD, четвертое место занимают фторхинолоны II-III поколения ципрофлоксацин (6,58±1,4) и левофлоксацин (6,6±1,2) DDD, пятое – аминогликозиды III поколения амикацин (5,3±1,4) DDD. Меньший объем потребления занимают: ингибиторзащищенные аминопенициллины амоксициллин/клавуланат (4,83±1,7) DDD, гликопептиды - ванкомицин (1,79±0,8) DDD, глицилциклины – тигециклин $(1,8\pm0,4)$ DDD, оксазолидиноны - линезолид $(1,44\pm0,2)$ DDD.
- 6. Эффективность проводимой АБТ коррелирована с показателями маркеров сепсиса крови ПКТ, СРБ, ЛИИ.
- 7. В схемах эмпирической стартовой терапии ГСО органов брюшной полости, развившихся на фоне СД 2 типа, целесообразно использовать цефалоспорины Ш поколения сочетании нитроимидазолами, направленными на широкий спектр возбудителей с переходом на детерапию результатов эскалационную учетом микробиологического антибиотикорезистентности. региональной исследования И данных

Представителями де-эскалационной терапии на основании полученных данных у пациентов основной группы являлись — 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. Ha протокола ведения сепсиса рекомендовать основании 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 моксифлоксацин), (левофлоксацин, 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 примененять карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) или цефалоспорина 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 лейкоцитарный интоксикации, эритроцитов, термометрия, индекс реактивный белок, прокальцитонин, интегральные шкалы APACHE III и SOFA.
- 3. уровня Рекомендовать ежегодное проведение мониторинга резистентности антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей ГСО органов брюшной полости для разработок алгоритмов антимикробной терапии адекватной c учетом локальной данных региональной резистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Абакумов М.М. Повреждения груди, живота и иммунная система. / М.М. Абакумов, Г.В. Булава .- М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2006 .- 176с.
- 2. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему (обзор литературы) / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, В.Е. Гиткович и др. // Вестник интенсивной терапии. 1996. № 6. С. 29 -35.
- 3. Авакимян С.В. Прогноз и хирургическая тактика при остром деструктивном панкреатите //Кубанский научный медицинский вестник 2013; 3(138): 11-16.
- 4. Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. Первое обнаружение металло-бета-лактамазы ndm-типа в многопрофильном стационаре в России. Медицинский академический журнал. 2014; (4):43-45.
- 5. Александрова И.В., Ильинский М.Е., Рей С.И. и др. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2013; 9:29-33.
- 6. Аллниази А., Таха Х.Д., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. Эндогенная интоксикация при распространенном перитоните и их взаимосвязь // Московский хиургический журнал. 2015. №1. С. 41-43.
- 7. Андреев А.А., Глухов А.А., Курицын Ю.Г. Оценка тяжести состояния пациентов с абдоминальным сепсисом на основании разработанного алгоритма// Вестник экспериментальной и клинической медицины. 2012 г. Т.2. -№3. с. 224-237.
- 8. Андреева И.В., О.У. Стецюк, Р.С. Козлов. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010, Том 12, № 2. Антимикробные препараты.
- 9. Асатуров Б.И. Активная эндогенная детоксикация в комплексной терапии перитонита // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1999. №9. С. 100-104.
- 10. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите/ Г.Г. Ахаладзе // Междунар.

- конгресс хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов.- Екатеринбург, 2009—С.108.
- 11. Ашрафов Р.А., Давыдов М.И. Послеоперационный перитонит: диагностика и хирургическое лечение // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2005. № 5. С. 114-118.
- 12. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Исследование активности флуконазола и вориконазола in vitro в отношении клинически значимых штаммов дрожжевых грибов рода Candida у онкологических больных с использованием дискодиффузионного метода. Сопроводительная тер.в онкол. 2005; 1: 26-36.
- 13. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Мандриков В.В., Веденин Ю.И., Туровец М.И. Эндоскопические транспапиллярные методы диагностики и лечения у больных механической желтухой, осложненной острым холангитом // Вестник ВолгГМУ 2010; 3(35): 39-42 с.
- 14. Бебуришвили А.Г. Этапное лечение острого панкреатита и его исходов / А.Г. Бебуришвили, Н.Ш. Бурчуладзе, В.В. Мандриков // Материалы IX Всерос. Съезда хирургов.-Волгоград, 2000.-С. 15-16.
- 15. Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины. //Consilium-medicum. 2007. Т.4. №1. С. 31 38.
- 16. Белобородов В.Б. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями: современное значение гликопептидных антибиотиков // Инфекции и антимикробная терапия. 2002. № 3. С. 77-81.
- 17. Белобородов В.Б., Ларичев А.Н. Актуальные вопросы хирургического сепсиса //Всероссийская конференция общих хирургов «Раны и раневая инфекция». Труды конгресса. Ярославль, 2007. с. 66-69.
- 18. Белобородов В.Б. Сепсис современная проблема клинической медицины. -М., 1997.- 212 с.
- 19. Белобородов В.Б. Деэскалационная антибактериальная терапия концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, №5. С. 297-302.

- 20. Белобородова Н.В., Т.Ю. Вострикова. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2009, Том 11, № 1. Мониторинг грибковых инфекций в ОРИТ. С.22.
- 21. Белокуров Ю.Н. Варианты клинического течения сепсиса / Ю.Н. Белокуров, А.Б. Граменецкий, В.М. Молодкин // Клиническая хирургия. 1987. №1. С. 17-20.
- 22. Белокуров Ю.Н. Релапаротомия / Ю.Н. Белокуров, О.Н. Гужков.-Ярославль, 1998.-120 с.
- 23. Белоцерковский Б.З., Сидоренко С.В. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. М., 2011.
- 24. Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Егорова Е.Н., Гогина Е.Д., Горшкова М.А. Неспецифические адаптационные реакции и состояние иммунного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа// Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 3. С. 14-18.
- 25. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и соавт. Устойчивость Helicobacter pylori к макролидам у больных с Н. pylori-позитивной гастродуоденальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта, 2011 г.
- 26. Богомолова H.C., Кузнецова C.M., Большаков Л.В. Роль микробиологическогомониторинга И лекарственного анамнеза В антибиотикопрофилактики эффективности И антибиотикотерапии инфекционных осложнений после реконструктивных оперативных вмешательств // Анестезиология и реаниматология. - 2015. -Т. 60№2. - С.20-26.
- 27. Большаков И.Н. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните / И.Н. Большаков, Р.Е. Титовец, Н.И. Камзалакова // Клин, медицина. 1991. № 6. С. 60-61.
- 28. Бочоришвили В.Г. Диагностика и лечение сепсиса // Военно-медицинский журнал. 1983.-№ 5.-С. 37-40.
- 29. Бочоришвили В.Г. Состояние и перспективы развития сепсисологии как науки и клинической специальности // Сепсис. Тбилиси, 1987. С. 5-35.

- 30. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси., 1988.-243 с.
- 31. Брискин, Б.С. Хирургическое лечение острого панкреатита / Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии .- 2000 .- 10(2) .- С.67-74.
- 32. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Еременко А.А. Руководство по кардиоанестезиологии и интенсивной терапии. М.: МИА, 2015. 704 с.
- 33. Буткевич А.Ц., Истратов В.Г., Бровкин А.Е., Наливайский А.А., Рябков М.Г., Клычникова Е.В. Комплексная оценка тяжести и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза // Московский хирургический журнал. -2014. № 3.- С. 28-32.
- 34. Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Якушин В.И., Логинов С.П., Митрохин А.А. Лечение больных с абдоминальным сепсисом в реанимационном отделении многопрофильного стационара // Московский хирургический журнал. 2014. № 3.- С. 16-24.
- 35. Величенко В.М. Оперативное лечение больных распространенными формами перитонита / В.М. Величенко, Ю.В. Мартов, В.А. Федоренко // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1987. № 5. С. 38-40.
- 36. Вельков В.В. Пресепсин новый высокоэффективныи биомаркер сепсиса // Клинико- лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2012; № 2 (42). С. 56–62.
- 37. Венцел В.П. Внутрибольничные инфекции. М., 1990. 654 с.
- 38. Винник Ю.С., Теплякова О.В., Цедрик Н.И.Биофизические основы нового способа прогнозирования течения и оценки тяжести острого панкреатита // Медицинский академический журнал.-2010.-№5.- Санкт-Петербург,изд-во Северо-Западного отделения РАМН.- 2011.- С.46-47.
- 39. Волков В.Е., Чеснокова Н.Н. Острый некротический панкреатит: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения локальных и распространенных гнойно-некротических процессов // Вестник Чувашского университета. 2014. №2. С. 211-217.

- 40. Гаврилова И.А. Сравнительная характеристика и взаимосвязь чувствительности/резистентности клинических изолятов бактерий рода Staphylococcus к антибиотикам и дезинфектантам /И.А. Гаврилова, Л.П. Титов //Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб.науч.тр. Минск, 2013. Вып.6. с.134-140.
- 41. Гальперин Э.И. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, К.В. Докучаев и др. // Хирургия.-2003.-№3.-С. 55-59.
- 42. Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации // Анналы хирургии. 1999. № 5. С. 26- 29.
- 43. Гельфанд Б.Р. Инфекционно токсический шок при перитоните: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 1986. -39 с.
- 44. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1999.- 43 с.
- 45. Гельфанд Б.Р., В.А. Гологорский, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд, В.Е. Гиткович. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения. Часть II//Вестник интенсивной терапии. 2006. № 1-2. С. 73—79.
- 46. Глумов В.Я. Острый перитонит. Ижевск., 1993. 181 с.
- 47. Глущенко В.А. Проблема внутрибольничных инфекций в многопрофильном стационаре как часть экосоциальных взаимоотношений человека и окружающей среды / В.А. Глущенко, А.В. Лямин, Е.Е. Круглов //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014 Том 16. No 5(2). С. 839-842.
- 48. Гостищев В.К., Синовец А.А. Диагностика и лечение интоксикационного синдрома при разлитом перитоните // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1986.-№ 12.-С. 43-46.
- 49. Гостищев В.К. Перитонит / В.К. Гостищев, В.П. Сажин, А.JI. Авдовенко // -М., 1992.-222 с.

- 50. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск., 2003. 314 с.
- 51. Григорьев С.Г. Программированные санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните // Клин, хирургия. 1990. № 4. С. 42-43.
- 52. Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2009; 19(3): 32-37 с.
- 53. Гринёв М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринёв, М.И. Громов, В.Е. Комраков //- Спб.- М., 2001. 311 с.
- 54. Гринев М.В. Абдоминальный сепсис / М.В. Гринев, В.А. Негрей, М.И. Громов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1998. № 3. С. 98-102.
- 55. Грувер К.П., В.Б. Белобородов, Т.Н. Кузьменко // Антибиотики и химиотерапия. 2011. №3-4. Актуальные аспекты сепсиса. С. 35-40.
- 56. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: Медпрактика. М., 2003. 100 с.
- 57. Гуревич И.А., Губарь Л.Н., Сергеев С.Т. Основные принципы экстракорпоральной детоксикации в военно-полевой хирургии # Военно-медицинский журнал. 2011. № 7. С. 7-11.
- Давыдов Ю.А. Лечение общего гнойного перитонита / Ю.А. Давыдов, А.Г.
 Козлов, А.В. Волков // Хирургия. 1991. № 10. С. 49-53.
- 59. Дедерер Ю.М., Куновский А.В. Релапаротомия при разлитом гнойном перитоните // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1999. С. 16-18.
- 60. Дедов И.И. Сахарный диабет глобальная медико-социальная проблема современности. Электронный ресурс. Режим доступа http://www.federalbook.ru/files/-Dedov.pdf
- 61. Дедов И.И. (а) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, №1 (приложение 1). С.1-112.

- 62. Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам Клинические аспекты нозокомиальной инфекции. 2009–2010. —М.: Р.Валент, 2014. стр. 490 ISBN 978-5-93439-298-8
- 63. Джумабаев С.У., Эгамов Ю.С. Совершенствование комплексного лечения острого перитонита // Хирургия. 1992. № 2. С.42-45.
- 64. Дифференциальная микробиологическая диагностика бактериемии и сепсиса и результаты её практического использования /Г.А. Котлярова, Е.М. Кондратьева, Н.А. Лопаткин и др. // Микробиология и эпидемиология. 1994. № 8. С. 80-84.
- 65. Дугин И. США инициируют 5-летний план по борьбе с устойчивостью к антибиотикам [Электронный ресурс] / И. Дугин // Фармацевтический вестник. 2015. 30 марта. Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-mire/ssha-initsiirujut-5-letnij-plan-po-borjbe-s-ustojchivostjju-k-antibiotikam.html. #.V4NFChKiDTo.
- 66. Ермолов А.С. Оценка индекса перитонита Манхеймера / А.С. Ермолов, В.Е. Багдатьев, Е.В. Чудотворцева // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1996. № 3. С.22-23.
- 67. Ерофеев В.В. Оптимизация антибактериальной терапии у больных в отделении реанимации / В.В. Ерофеев, А.В. Бугров, Б.Р. Шарма // Вестник интенсивной терапии. 1999. № 2. С. 37-41.
- 68. Ерюхин И.А. Роль молекул средней массы в патогенезе эндотоксикоза при перитоните / И.А. Ерюхин, В.Я. Белый, М.Д. Ханевич // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1987. № 1. С. 5-9.
- 69. Ефименко Н.А., Базаров А.С. Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций. //Клин., микробиол. и антимикр. химиотерапия. 2003. Том 5. №2. С. 153 166.
- 70. Животнева, И. В. Внутрибольничная инфекция: состояние вопроса, современных возможности профилактики / И. В. Животнева // Медицинская сестра. 2012. No 2. C. 3-6.

- 71. Заверный Л.Г. Частота возникновения и результаты лечения послеоперационного перитонита / Л.Г. Заверный, А.И. Пойда, В.М. Мельник // Клин.хирургия. 1995. № 4. С. 30-32.
- 72. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. Петрозаводск., 1995. 360 с.
- 73. Иванов Е.М., Парчайкина Н.В. Дифференцированный подход к лечению острого перитонита // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1979. С. 42-43.
- 74. Ивлев В.В., Варзин С.А., Шишкин А.Н. Современные подходы к лечению больных острым деструктивным панкреатитом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2013. №1. С. 122-126.
- 75. КавкалоЛ.Н. Прогнозирование и профилактика сепсиса в неотложной хирургии / JI.Н. Кавкало, Е.П. Коновалов, А.А. Пляцок // Хирургия. № 7. 1992.-С. 14-17.
- 76. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д. Диагностика и лечение острого перитонита. Ташкент., 1994. -399 с.
- 77. Карякин А.М., Сусла П.А. Острый разлитой перитонит и возможности улучшения результатов его лечения // Хирургия перитонита, панкреонекроза, несформированных кишечных свищей: Сб. науч. тр. Иркутск. 1994. С. 107-114.
- 78. Киров М.Ю. Кузьков В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: Монография. Архангельск: Северный государственный медицинский универси- тет, 2015. 391 с.
- 79. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. [Электронный ресурс] – XVI международный конгресс ПО антимикробной химиотерапии MAKMAX/ESCMID, 21-23 2014, Москва. мая Режим доступа: http://www.fedlab.ru.
- 80. Ковальчук В.И. Клинические и эпидемиологические аспекты гнойных осложнений в хирургическом стационаре общего профиля / В.И. Ковальчук, Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуев // Материалы VIII съезда хирургов России. 1995. С. 496 -497.

- 81. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: Эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т.2. № 1. С. 16-30.
- 82. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 322–334.
- 83. Козлов Р.С. Цефтаролин Sui Generis / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // КМАХ. 2013. Т. 15. № 2. С. 124-130.
- 84. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция). 2010. № 4. С. 56-60.
- 85. Конычев А.В. Синдром полиорганной недостаточности при сепсисе: обзор // Вестник хирургии. 1988. Т. 140. № 5. С. 139-144.
- 86. Корякин А.М. Современные хирургические и эпидемические аспекты проблемы внутрибольничного сепсиса / А.М. Корякин, Л.П. Зуева, В.В. Кучера // Матер. VIII съезда хирургов России. 1995. С. 493-494.
- 87. Костюченко А.Л. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / А.Л. Костюченко, А.Н. Вельских, А.Н. Тулупов // Спб., 2000.- 182 с.
- 88. Котлярова Г.А. Микробиологический экспресс-контроль эффективности антибактериальной терапии бактериемии и септицемии / Г.А. Котлярова и др. // Урология и нефрология. 2009. №3. С. 8-13.
- 89. Крысанов И.С., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций. //Инфекции в хирургии. 2007. Том 5. \mathbb{N}_2 3. C.40 44.
- 90. Кузин М.И. Актуальные вопросы классификации и лечения распространенного гнойного перитонита// Хирургия. -1999. № 5. С. 9-15.
- 91. Кузнецов В.И., Павлов Ю.И. Клиническая классификация перитонита // Хирургия. 1988. № 2. С. 69-73.
- 92. Лазарева, А.В. Pseudomona saeruginosa: патогенность, патогенез и патология/ А.В. Лазарева, И.В. Чеботарь, О.А. Крыжановская, В.И. Чеботарь,

- H.А.Маянский // Клиническая микробиололгия и антимикробная химиотерапия. 2015. Том 17. № 3. С. 170-226.
- 93. Лищенко А.И. Гнойно-некротические осложнения деструктивного панкреатита. Автореф.-дисс... канд. мед. наук. М., 1994; с. 46.
- 94. Лубянский В.Г. Послеоперационные осложнения в хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Барнаул, 2001. -64 с.
- 95. Мазченко Н.С. Анализ причин летальности от перитонита // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1979. С.36-37.
- 96. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Лунякина О.В. Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М., 2008.
- 97. Макоха Н.С. Профилактика и лечение разлитого гнойного перитонита открытым методом // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1979. С. 32-34.
- 98. Марченко В.И. Динамика системы гемостаза в результате этапных санаций брюшной полости у больных послеоперационным распространенным гнойным перитонитом / В.И. Марченко, А.В. Шумов, Л.Ф. Сизых // Хирургия перитонита, панкреонекроза, несформированных кишечных свищей: Сб. науч. тр. Иркутск. 1994. С. 78-84.
- 99. Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Матюхин В.В., Карсанова 3.О. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции // Московский хирургический журнал.-2015.- № 1.- С. 36-40.
- 100. Матюшин В. П., Костюченко А.Л. Инфекция в хирургии. Надежда и реальность // Вестник хирургии. 1998. № 4. С. 121-123.
- 101. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (MAKMAX). Available from: /httpwww.antibiotic.ru/iacmac.-2011 г.
- 102. Метаболический статус организма, метод регистрации, клиническое использование и интерпретация результатов. / М.Я. Малахова, С.В. Оболенский, А.В. Соломенников и др. // Экстремальные состояния и постреанимационная патология. Новосибирск, 1989. С. 89-91.

- 103. Мизиев А.И., Гудов А.Х. Лечебно-диагностический алгоритм при панкреонекрозе в фазе токсемии // Журнал: Современная медицинская наука. 2011. №2. С. 34-38.
- 104. Милонов О.Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О.Б. Милонов, К.Д. Тоскин, В.В. Жебровский // М., 1990. 560 с.
- 105. Мумладзе Р.Б. Новая концепция лечения перитонита / Р.Б. Мумладзе, Н.Т. Васильев, О.С. Колесова // Анналы хирургии. 1996. № 1. С. 54-62.
- 106. Мышкин К.И. Послеоперационная санация брюшной полости при перитоните / К.И. Мышкин, М.А. Коссович, В.В. Алинов // Клин.хирургия. 1990. -№ 1.-С. 52-54.
- 107. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия (справочник), 4-е изд. -М.,. 1982. 496 с.
- 108. Назаретьян Виктория В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом // Анестезиология и реаниматология. 2016. т. 61 № 3. С. 209-214.
- 109. Неймарк И.И. Эфферентная детоксикационная терапия в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита / И.И. Неймарк, В.А. Овчинников, М.Б. Колтаков // Клин, медицина. 1991. № 8. С. 90-93.
- 110. Никоненко А.С. Плановая релапаротомия как способ лечения и предупреждения осложнений разлитого гнойного перитонита / А.С. Никоненко, А.А. Ковалев, О.Б. Горелик //Клин, хирургия. 1991. № 4. С.26-28.
- 111. Нозокомиальная инфекция в интенсивной терапии. / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, И.Ю. Лапшина и др. // Анестезиология и реаниматология. 1997.-№3.-С. 4-8.
- 112. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. 2014; № 1. С. 9–10.
- 113. Осипов А.П. Лечение перитонита / А.П. Осипов, В.А. Базунов, А.В. Садов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1986. № 5. С.28-32.

- 114. Ошибки в диагностике сепсиса / В.Г. Бочоришвили, Н.Г. Долидзе, З.А. Чиладзе и др. // Вестник хирургии. 1989. № 8. С. 107-109.
- 115. Перфильев Д.Ф. Бактериемия при разлитом перитоните // Хирургия. 1989.-№7.-С 26-30.
- 116. Петров, В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник /В. И. Петров. 2011.
- 117. Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология: учеб. для вузов/ В.И. Петров. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008.-384 с.
- 118. Петров В.И., Пауков В.С. Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита // Арх. патологии. 1992. № 1. С. 30-36.
- 119. Петров В.П. К вопросу о классификации сепсиса // Хирургия. № 10. 1999.-С. 9-12.
- 120. Петухов И.А. Послеоперационный перитонит. Минск, 1980. 158 с.
- 121. Писаренко Н.Д., Хоменко А.И. Особенности клиники, диагностики и лечения послеоперационного перитонита // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1979.-С. 86-88.
- 122. Плечев В.В. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии / В.В. Плечев, Е.Н. Мурысева, В.М. Тимербулатов // М., «Триада Х». 2003. 319 с.
- 123. Подильчак М.Д., Огоновский В.К. Послеоперационный перитонит // Клин, хирургия. 1992. № 4. С. 54-57.
- 124. Покровский В.И. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям/ В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П.Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В.Шкарин Н.Новгород: Издательство «ремедиум Приволжье», 2012. 84 с.
- 125. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.-464 с.

- 126. Протоколы интенсивной терапии критических состояний: методические указания по интенсивной терапии и организации анестезиологореанимационной службы в Волгоградской области. под ред. В.И. Петрова, А.С. Попова. В., 2007. с. 11-39.
- 127. Профилактика внутрибольничных инфекций в стационарах (отделениях) хирургического профиля // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. 2014. No 2. C. 19-32.
- 128. Прудков М.И., Галимзянов Ф.В. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение гнойных осложнений. Анналы хирургической гепатологии 2012; 17(2): С. 42-49.
- 129. Рачина С.А. ATC/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств / С.А. Рачина, А.С. Андреева, А.В. Беденков // Клиническая фармакология и терапия. − 2002. − №2. − С. 23-25.
- 130. Решедько Г.К., Рябова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационарах России. клин. миробиол. и антимикроб. химиотер. 2008. № 10. С. 96-112.
- 131. Решетников Е.А. Диагностика и лечение сепсиса / Е.А. Решетников, Г.Ф. Шипилов, В.И. Цибин // Клинический вестник. 1999. № 4. С. 28-31.
- 132. Решетников Е.А. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения сепсиса / Е.А. Решетников, Г.Ф. Шипилов, М.В. Чуванов // Хирургия. 1999. № 10. -С.13-15.
- 133. Руднов В.А Сепсис. Современный взгляд на проблему // Клиническая антимикробная терапия. 2000. № 1. С. 4-10.
- 134. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией: Дис....д ра мед. наук. Екатерин-бург, 1995.-329 с.

- 135. Руднов В.А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности её терапии у пациентов отделений реанимации // Инфекции и антибактериальная терапия. 2002. Т.4. № 6. С. 170-177.
- 136. Савельев В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция/ В.С.Савельев, Б.Р. Гельфанд // Российские национальные рекомендации. Москва. 2011. 99 с.
- 137. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Инфекции в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы // Вестник хирургии. № 6. 2010. С. 3-7.
- 138. Савельев В.С. Инфекционно-токсический шок при перитоните (патогенетические механизмы и основные пути лечения) / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 1987. № 8. С. 3-10.
- 139. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы.-М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. С. 157-176.
- 140. Светухин А.М. Хирургический сепсис. Определение понятия. Вопросы терминологии / А.М. Светухин, Д.С. Саркисов, А.О. Жуков // Хирургия. № 10.- 1999.-С. 4-8.
- 141. Семина Н.А., Страчунский Л.С.. Козлов Р.С., с соавт. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. М., 2005. с. 96-120.
- 142. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. С. 68-95.
- 143. Сергевнин В.И. Приобретенная устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим и антисептическим средствам /В.И. Сергевнин// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы . 2013. No 1. C. 41-46.

- 144. Сергевнин В. И. Устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам / В. И. Сергевнин, Т. В. Клюкина, Э. О. Волкова // Главная медицинская сестра. 2012. No 9. C.18-122.
- 145. Сисин Е.И. Насущные проблемы эпидемиологии внутрибольничных инфекций. Синегнойная палочка/ Е. И. Сисин // Сестринское дело. 2012. -No 6. C. 46-48.
- 146. Слепых Н.И. Причины осложнений и летальности при острых заболеваниях органов брюшной полости // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2000. №2.-С. 39-43.
- 147. Совцов С.А. Ошибки, опасности и осложнения при лечении больных с разлитым гнойным перитонитом // Хирургия. 1992. № 4, С.62-65.
- 148. Соринсон С. Н. Сепсис (этиология, патогенез, клиника, диагностика, терапия). Нижний Новгород, 2000. 61 с.
- 149. Справочник по антимикробной терапии. Под редакцией Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск, 2010. 416 с.
- 150. Сухорукова, M.B. Антибиотикорезистентность нозокомиальных Enterobacteriaceae штаммов В стационарах России: результаты многоцентровогоэпидемиологического исследования МАРАФОН 2011–2012 гг./ М.В.Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, Н.В. P.C. Козлов// Иванчик, А.В. Тимохова, А.В. Дехнич, Клиническая микробиология и антимикробнаяхимиотерапия. – 2014. - № 16(4). – С. 254-265.
- 151. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011—2012гг./ М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, Н.В. Иванчик, А.В.Тимохова, Е.А. Шек, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов// Клиническая микробиология иантимикробная химиотерапия. 2014. № 16(4). С. 273-279.

- 152. Сэнфорд Дж., Гилберт Д., Гербердинг Дж. Антимикробная терапия. М., 1996.-224 с.
- 153. Таха Х.Д., Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Инютин А.С. Течение синдрома интоксикации у больных с острым панкреатитом на фоне энтеральной коррекции // Уральский медицинский журнал. 2016. № 2 (135). С. 86-87.
- 154. Толстой А. Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите / А.Д. Толстой, А.М. Попович // Terra Medica .- 2005 -№ 4.- С.28-31.
- 155. Точилин В.И. Смертность при перитоните после оперативных вмешательств на органах брюшной полости / В.И. Точилин, Р.В: Королев, Г.С. Лян // Перитониты: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1979. С. 45-47.
- 156. Федоров В.Д. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / В.Д. Федоров, В.К. Гостищев, А.С. Ермолов // Хирургия. 2000. № 4. С. 58-62.
- 157. Фельдблюм, И.В. Внутрибольничные инфекции: вопросы терминологии современной классификации / И.В. Фельдблюм, Ю.А. Захарова //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. No 1. C. 19–24.
- 158. Французов В.Н. Рациональная антибактериальная терапия тяжелых хирургических инфекций // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 14, № 15(267).-С. 1134-1140.
- 159. Харлашина Е.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М. Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита// Сахарный диабет. 2011. №2. С. 121-125.
- 160. Черенков Д.А. Антиоксидантная активность продуктов гидролиза природных полимеров (маннана и фукоидана) /Д.А. Черенков и др. // Вестник ВГУИТ. 2012. №1. С. 151-153.
- 161. Шалимов А.А. и соавт. Острый перитонит (экспер.-клинич. исслед.) //Киев. 1981. С. 35-51.

- 162. Шалимов С.А. Метод лечения послеоперационного перитонита / С.А. Шалимов, Ю.З. Лифшиц, В.В. Чмель // Клин, хирургия. 1989. № 4. С. 44-47.
- 163. Шестакова М.В., И.И. Дедов. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек Медицинское информационное агентство, 2009. 484 с.
- 164. Шеховцова, О. В. Механизм формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций и способ их предупреждения/ О. В.Шеховцова, Е. В. Шаталова // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. No 7. C. 58 61.
- 165. Шукевич Л.Е. Варианты течения и интенсивная терапия синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе: Автореф. дис.... канд. мед.наук. Кемерово, 2003. 28 с.
- 166. Шляпников С.А. Принципы цитокиновой терапии сепсис-синдрома / С.А. Шляпников, Н.А., Бубнова, И.А. Ерюхин // Вестник хирургии. 1997. Т.156. -№ 2. С. 51-54.
- 167. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом // Инфекции в хирургии. 2012. Т. 10. № 1. С. 16–22.
- 168. Шугаев А.И., Шеху М.Д. Диагностика и оперативное лечение послеоперационного перитонита // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1996. № 2. С. 114-116.
- 169. Эдельштейн М.В., Страчунский Л.С. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России// КМАХ. 2005; 7(4): 323-336.
- 170. Юдина С.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией / С.М. Юдина, А.М. Гапонов, В.М. Писарев // Вестник интенсивной терапии. —1995. № 3. С. 23-28.
- 171. Яковлев С.В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными

- микроорганизмами /С.В. Яковлев // Клиническая фармакология и терапия. 2011.- Т. 20, No 2. С. 24-34.
- 172. Adverse effects of hemapheresis / M. Blaha, L. Jebavy, O. Siroky et al. // Vnitr. Lek. 1989. V.35. -№ 10. -P. 972-981.
- 173. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A.B. Balk, F.B. Cerra et al. // Crit. Care. Med. 1992. V.20. № 4. P. 864 874.
- 174. Amin, A.N. Healthcare-associated infections, infection control and the potential of new antibiotics in development in the USA/ A.N. Amin, D. Deruelle// Future Microbiology. 2015. Vol. 10(6). P. 1049-62.
- 175. Amorotti, C. Spontaneus and postoperative bile peritonitis. Surgical Technique / C. Amorotti, D. Mosca, P. Di Blasio // Minerva Chirurgica. 2002. Feb; 57(1).-P. 41-48.
- 176. Anderson, D.J. The network approach for prevention of healthcare-associated infections: long-term effect of participation in the Duke Infection Control Outreach Network/ D.J. Anderson, B.A. Miller, L.F. Chen// Infect Control Hosp Epidemiol. 2011. Vol.32. P.315-22.
- 177. Andriole V. The future of quinolones // Drugs. 1993. V.45. № 3. P. 17.
- 178. Anus D.C., Wax R.S. Epidemiology of sepsis: an update // Crit Care Med. 2001. Jul:29 (7 Suppl): S. P. 109-116.
- 179. Aprahamian C., Wittmann D.H. Operative management of intraabdominal infectiones // Infection. 1991. Nov-Dec; 19(6). P. 453-455.
- 180. Balint A, Doczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szucs M, Farkas K, Urban E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnar T. Do not forget the stool examination-cutaneous and gastrointestinal manifestations of Blastocystis sp. infection. Parasitol Res. 2014 Apr; 113(4): 1585-1590. doi: 10.1007/s00436-014-3805-0. Epub 2014 Feb 20.
- 181. Banwell P., Kaplan M., Orgill D. et al. Guidelines for the management of the open abdomen // Wounds. 2005. Vol. 10. P. S1–24.
- 182. Barie P.S. et al.//Abstracts of the 37th ISAAC 1997; P.384.

- 183. BartelsH. The therapeutic results of programmed relaparotomy in diffuse peritonitis / H. Bartels, W. Barthlen, J.R. Siewert // Chirurg. 1992. Mar; 63(3). P. 174-180.
- 184. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH: Treatment of pancreatic cancer: challenge of facts. World J Surg 2003; 27: 1075–84.
- 185. Belk R. Pathophysiology of a septic // Freshening course the lectures 9 European Congress of Anaesthesiology. Jerusalem. Israel. October 2-7.1994. -H. MOMS.
- 186. Berger D., Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis // Langenbecks-Arch-Chir. 1998. Mar; 383(1). P. 35-43.
- 187. Beutler B., Cerami A. The endogenous mediator of endotoxin shock // Clin. Res. 1987. V.35. P. 192-197.
- 188. Billing A., Helmberger T. Rationale und rationelle Diagnostik der Pertonitis // Chirurgische Gastroenterologie. 2000. Vol. 16. № 1. -P.10-16.
- 189. Bohnen J.M. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Postoperative peritonitis // Eur-J-Surg-Supplement. 1996 (576). P. 5052.
- 190. Bone R.C. The patogénesis of sepsis // Ann Intern Med.- 1991.- Vol.115. P.457-458."
- 191. Bone R.C. Inhibitor of complement and neutrofils. A crical evalution of their role in the treatment of sepsis // Crit. Care Med.- 1992.- Vol.20.- P. 891-898.
- 192. Bone R.C. Gram-positive organisms and sepsis // Arch. Intern. Med.- 1994.-Vol.154.- P.26-34.
- 193. Bosscha, K. Surgical management of severe secondary peritonitis / K. Bosscha, T.J. van Vroonhoven, C. van der Werken // Br-J-Surg, -1999. Nov; 86(11). P. 1532-1534.
- 194. Brawn, J.M. Cytokines, sepsis and surgeon / J.M. Brawn, M.A. Grosso, A.H. Harken // Surg, gynecol. Obstet. 1989. V.169. № 6. P. 568 575.
- 195. Bruch, H.P. Surgical management of peritonitis and sepsis / H.P. Bruch, A. Woltmann, C. Eckmann // Zentralbl-Chir. 1999. 124(3). P. 176-180.

- 196. Cercenado E, Torroba L, Canton R, Martinez-Martinez L, Chaves F, Garcia-Rodrigues JA, Lopez-Garcia C, Aguilar L et al. Multicenter study evaluating the roleof enterococci in secondary bacterial peritonitis. J Clin Microbiol 2010;48(2):456-459.
- 197. Chen, Y.T. Sequence of Closely Related Plasmids Encoding bla(NDM-1) in Two Unrelated Klebsiella pneumoniae Isolates in Singapore/ Ying-Tsong Chen, Ann-Chi Lin, L. Kristopher Siu, Tse Hsien Koh //PLoS One. 2012. Vol.7(11). P. e48737.
- 198. Chertoff, Jason et al. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock // J. Intens. Care. 2016. Vol. 4. P. 13.
- 199. Chirstou N.V. Systemic and peritoneal host defense in peritonitis // World-J-Surg. 1990. Mar-Apr. 14(2). P. 184-190.
- 200. Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of shortcourse antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med 2015;372:1996-2005.
- 201. Concia E., Viscoli C. Antimicrobial Management of intra-abdominal infections // J. Chemother. 2009. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 39–43.
- 202. Corder A.P., Williams J.D. Optimal operative treatment in acute septic complication of diverticular disease // Ann-R-Coll-Surg-Engl. 1990. Mar. 72 (2). P. 82-86.
- 203. Damianov, D. Sledoperativen peritonit [Postoperative peritonitis] / D. Damianov, A. Aleksandrova, D. Nedin // Khirurgiia (Bulg). 1996. 49(2). P. 21-23.
- 204. De Waele J, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Vos M, Colardyn F. Infectious complications of acute pancreatitis. Acta Clin Belg 2009 Mar–Apr;59(2):90–6.
- 205. Doughari, H.J. The ecology, biology and pathogenesis of Acinetobacter spp.: an overview/ H.J. Doughari, P.A. Ndakidemi, I.S. Human, S. Benade // Microbes Environ. 2011. Vol. 26(2). P. 101-12.
- 206. Eigler W. Bacterielle peritonitis // Langenbecks-Arch-Chir. 1986. 369. P. 693-697.

- 207. Ellrodt A.G. Sepsis and sepsic shock // Emerg. Med. Clin N. Am. -1986. Vol.4. P.809-840.
- 208. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // JJAAM. 2012; 23: 27–38.
- 209. Fantin B., Carbon C. In vivo antibiotic synergism: contribution of animal models // Antimicrob. Agents. Chemother. 1992. V.36. P. 907 912.
- 210. Farthmann E.H., Schoffel U. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections // World-J-Surg. 1990. Mar-Apr. 14(2). P. 210-217.
- 211. Fazakas J., Trasy D, Molnar Z. Interpreting Procalcitonin at the Bedside // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- 212. Fuller, R.E. Treatment of vancomycin-resistant enterococci, with a focus on quinupristin-dalfopristin / R.E. Fuller, R.H. Drew, J. Perfect // Pharmacotherapy. 1996. V. 16. № 4. P. 584 592.
- 213. Gandawiajaja L., Hau T. Anatomic, physiologic, bacteriologic and immunologic aspects of peritonitis // Acta-Chir-Belg. 1997. Aug. 97(4). P. 163-167.
- 214. Garcia-Alvarez M., Marik P.E., Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy // Lancet Endo Diabetes. 2014. Vol. 2 (4). P. 339-347.
- 215. Ghirardi, B. Management of outbreaks of nosocomial pathogens in neonatal intensive care unit/ B. Ghirardi, C. Pietrasanta, F. Ciuffini, M.F. Manca, S. Uccella, A. Lavizzari, L. Pugni, F. Mosca // Pediatr Med Chir. 2013. № 35 (6). P.263-268.
- 216. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women// Clinical Infectious Diseases. 2011. Vol. 52. e103 e120.
- 217. Gorin, J.A. Multiple-organ failure and sepsis without bacteria: an experimental model / J.A. Gorin, W.K.F. Boeknoltz, P.J. Ignas // Arch. Surg. 1986. V.121. -№ 7.-P. 897-901.

- 218. Grunau, G. Predictors of outcome in patients with postoperative intraabdominal infection / G. Grunau, R. Heemken, T. Hau // Eur-J-Surg. - 1996. - Aug. 162 (8).-P. 619-625.
- 219. Hackert T. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence / T. Hackert, J.Werner // Antioxid Redox Signal. 2011. Vol. 15, N10. P. 2767–77. doi: 10.1089/ars.2011.4076.
- 220. Hart P.A., Bechtold M.L., Marshall J.B., Choudhary A., Puli S.R., Roy P.K. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. //South Med. J. 2008. 101 (11). P. 1126-1131.
- 221. Heemken, G.SR. Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms / G.SR. Heemken, L. Gandawidjaja, T. Hau // Hepato-Gastroenterology. 1997. Jul-Aug. 44 (16). P. 927-936.
- 222. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for Sepsis // BioMed Res Int. 2014. Vol. 2014. 547818. doi:10.1155/2014/547818.
- 223. Hill A.B., Meakins J.L. Peritonitis // Clin-Geriatr-Med. 1992. Nov. 8 (4). P. 869-887.
- 224. Holzheimer, R.G. Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis / R.G.
- Holzheimer, M. Schein, D.H. Wittmann // Arch-Surg. 1995. Dec. 130 (12). P. 1314-1319; discussion P. 1319-1320.
- 225. Hosokawa T. Studes on operative method in intestinal hemodynamics of panperitonitis //Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. 1991. Nov. 92 (11). P. 1583-1592.
- 226. Howden B.P. Reduced vancomycin susceptibility in Staphylococcus aureus, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications/ B.P. Howden, J.K. Davies, P.D. Johnson, T.P. Stinear, M.L. Grayson // Clin. Microbiol. Rev. 2010. 23 (1): 99–139.
- 227. Huestis D.W. Risks and safety practices in haemapheresis procedure // Arch. Pathol. Lab. Med. 1989. V. 113. № 2. P. 273-278.

- 228. Iosifidis E. Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: epidemiology, molecular analysis and risk factors/ E. Iosifidis, I. Evdoridou, E. Agakidou// Am J Infect Control. 2013. № 41 (10). P. 857-861.
- 229. Isbister W.H. The management of colorectal perforation and peritonitis // Australian & New Zealand Journal of Surgery. 1997. Nov. 67(11). P. 804-808.
- 230. Johnson A.P. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance/ A.P. Johnson, N. Woodford // J. Med. Microbiol. 2013. 62(Pt 4). P. 499–513.
- 231. Kaplan M., Banwell P., Orgill D. et al. Guidelines for the management of the open abdomen // Wounds. 2005. Vol. 10. P. S1–24.
- 232. Karchmer A.W. Staphylococcus aureus and vancomycin: the sequel // Ann. Intern. Med. 1991. V.1 15. P. 739 741.
- 233. Kevy, S.V. Intensive plasma exchange in paediatrics / S.V. Kevy, M. Fosburg, L. Woffe // Plasma therapy transfustechnick. 1984. V.5. № 2. P. 199-205.
- 234. Kinney E.V., Polk Jr. H.C. Open treatment of peritonitis: an argument against // Adv-Surg. -1988. V. 21. P. 19-27.
- 235. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes: 1995-2025. prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-1431.
- 236. Kumar, A. Prevalence of Malassezia pachydermatis and other organisms in healthy and infected dogs ears / A. Kumar, K. Singh, A. Sharma // Israel journal of Vet. Med. -20012. Vol. 57. No 4. P. 37–40.
- 237. Leclerq R. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin / R. Leclerq, E. Derlot, J. Duval // N. Engl. Journal Med. 1988. V.319. P. 157-161.
- 238. Limbago, B. Report of the 13th vancomycin resistant Staphylococcus aureus isolate from the United States/ B. Limbago, A.J. Kallen, W. Zhu, P. Eggers, L.K. McDougal, V.S. Albrecht // J Clin Microbiol. 2014. Vol. 52(3). P. 998-1002.

- 239. Lipinska-GedigaM.,Mierzchala-PasierbM.,DurekG.Procal- citonin kinetics prognostic and diagnostic significance in septic patients // Arch Med Sci. 2016. Vol. 12 (1). P. 112-119.
- 240. Males, B.M. Laboratory indices of clinical peritonitis: total leukocyte count, microscopy and microbiologic culture of peritoneal dialysis effluent / B.M. Males, J.J. Walshe, D. Amsterdam // J-Clin-Microbiol. 1987. D*ec. 25(12). P. 2367-2371.
- 241. Manifestations of sepsis / J. Harris R.L., Muster D.M., Bloom K. et all. // Arch. Intern. Med.-2007.- Vol.147.- P. 1895-1906.
- 242. Manship, L. The influence of sepsis and multiple system organ failure on mortality in the surgical intensive care unit / L. Manship, R. Mc Millin, J. Brown // Amer. Surg. 1984. V. 50. № 2. P. 94-97.
- 243. Marsteller, J.A. A multicenter, phased, cluster-randomized controlled trial to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units/ J.A. Marsteller, J.B. Sexton, Y.J. Hsu // Crit Care Med. 2012. Vol. 40. P. 2983-9.
- 244. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. The British journal of surgery 2006 Jun;93(6):674–84.
- 245. Melo-Cristino, J. First case of infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in Europe/ J. Melo-Cristino, C. Resina, V. Manuel, L. Lito, M. Ramirez // Lancet. 2013. Vol. 382(9888)-P. 205.
- 246. Mentula P. Non-traumatic causes and the management of the open abdomen // Minerva Chir. 2011. Vol. 66. P. 153–163.
- 247. Mikulska M., del Bono V., Ratto S., Viscoli C. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. Expert Rev. Clin. Immunol.2012; 8: 755–65.
- 248. Murray B.E., Medersid-Samoraj B. Transferable beta-lactamase; a new mechanism for in vitro penicillin resistance in Streptococcus faecalis // Journal Clin. Invest. 1983. V.72. P. 1168 1171.
- 249. Navarro-San Francisco, C. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge/ C. Navarro-San

- Francisco, M. Mora-Rillo, M.P. Romero-Gómez, F. Moreno-Ramos, A. Rico-Nieto, G. Ruiz- Carrascoso, R. Gómez-Gil, J.R. Arribas-López, J. Mingorance, J.R. Paño-Pardo //Clin Microbiol Infect. 2013. Vol.19 (2). P. E72–E79.
- 250. Nicoletti G. Intra-abdominal infections: etiology, epidemiology, microbiological diagnosis and antibiotic resistance / G. Nicoletti, D. Nicolosi, G.M. Rossolini et al. // J. Chemother. − 2009. Vol. 21, № 1. − P. 5 11.
- 251. Nydegger U., Aeschbacher B. Pathophysiological aspects and clinical indications for plasma exchange treatment // Schweiz. Med. Wochenschr. 1987. V.117. -№ 30. P. 1140-1151.
- 252. O'Grady, N.P. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections/ N.P. O'Grady, M. Alexander, L.A. Burns// Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52(9). P. e162–e193.
- 253. Pfaller M.A., Andes D.R. Epidemiology and Outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-albicans Species of Candida in 2,496 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004–2008. Published online Jul 3, 2014.
- 254. Pusch, T. Controlling outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium among infants caused by an endemic strain in adult inpatients/ T. Pusch, D. Kemp, S. Trevino // Am J Infect Control. 2013.-№ 1 (41). P. 51-56.
- 255. Reinhart K., Eyrich K. Sepsis an Interdisciplinary Challenge. Berlin, 1989. P. 239-245.
- 256. Reith H.B. Peritonitistherapie heute. Chirurgisches Management und adjuvante Therapiestrategien // Langenbecks-Arch-Chir. 1997. 382 (4 Suppl 1). S. 14-17.
- 257. Roca I., Akova M., Baquero F., Carlet J. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect. 2015 Apr 16;6:22-9.doi: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.eCollection 2015.
- 258. Rossi, F. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage/ F. Rossi, L. Diaz, A. Wollam//N Engl J Med. 2014. Vol. 370(16). P. 1524–1531.

- 259. Rotstein OD, Solomkin JS, Yellin AE, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg 2003;237:235-45.
- 260. Rozales, F.P. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Porto Alegre, Brazil/ F.P. Rozales, V.B. Ribeiro, C.M. Magagnin, M. Pagano, L. Lutz, D.R. Falci, A. Machado, A.L. Barth, A.P. Zavascki// Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol. 25:79–81.
- 261. Schein M. Planned reoperations and open management in critical intraabdominal infections: prospective experience in 52 cases // World-J-Surg. - 1991. -Jul-Aug. 15 (4).-P. 537-545.
- 262. Service R.F. Antibiotics that resist resistance // Science. 1995. V.270. P. 724-727.
- 263. Shevchenko, O. V. First detection of VIM-4 metallo-β-lactamase-producing Escherichia coli in Russia/ O. V. Shevchenko, D. Y. Mudrak, E. Y. Skleenova, V. K. Kozyreva, E. N. Ilina, L. N. Ikryannikova, I. A. Alexandrova, S. V. Sidorenko, M. V. Edelstein // Clin Microbiol Infect. 2012. Vol. 18. P. E214– E217.
- 264. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315 (8). P. 801-810.
- 265. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? // Surg. Infect. (Larchmt.). 2013; 14(6): 489–511.
- 266. Van den Berge J, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. N Engl J Med 2011;345:1417-8.
- 267. Zarb, P. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use/ P. Zarb, B. Coignard, J. Griskeviciene// Euro Surveill. 2012. Vol.17(46). P. 20316.

268. Zhu, W. pSK41-like plasmid is necessary for Inc18-like vanA plasmid transfer from Enterococcus faecalis to Staphylococcus aureus in vitro/ W. Zhu, N. Clark, J.B. Patel //Antimicrob Agents Chemother. - 2013. - Vol.57. - P. 212–219.