

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

На правах рукописи

Колозян Давид Артурович

Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений
в хирургической колопроктологии

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Гусаров Виталий Геннадьевич

Москва, 2019г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Актуальные вопросы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии. Обзор литературы	12
1.1 Факторы риска развития гнойно-септических осложнений у больных колопроктологического профиля.....	12
1.2 Проблема нерационального использования антибиотиков и антибиотикорезистентность.....	21
1.3 Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии.....	27
1.4 Лечение гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии.....	32
1.5 Стратегия рационального применения антибиотиков.....	35
Глава 2. Материалы и методы	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Характер интервенции.....	42
2.3 Клиническая характеристика больных.....	53
2.4 Методы обследования пациентов.....	58
2.5 Методология оперативного вмешательства.....	61
2.6 Диагностика и лечение гнойно-септических осложнений.....	65
2.7 Статистическая обработка данных.....	69
Глава 3. Результаты влияния протокола периоперационной антибиотикопрофилактики на частоту гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии	71
Глава 4. Влияние стратегии контроля антимикробной терапии на результаты лечения гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии	77
Глава 5. Изменения антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих гнойно-септические осложнения и непосредственные результаты хи-	

хирургического лечения больных колопроктологического профиля.....	84
5.1 Изменения антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих гнойно-септические осложнения в хирургической колопроктологии.....	84
5.2 Результаты лечения пациентов после операций на толстой и прямой кишке.....	90
Заключение.....	100
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	112
Список литературы.....	114

Список сокращений

ААД - антибиотик-ассоциированная диарея

АБР - антибиотикорезистентность

АМП - антимикробный препарат

АМТ - антимикробная терапия

БЛРС - бета-лактамаза расширенного спектра

Гр- - грамотрицательная бактерия

Гр+ - грамположительная бактерия

ГСО - гнойно-септическое осложнение

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИОХВ - инфекция области хирургического вмешательства

ИСМП - инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи

КТ - компьютерная томография

ЛС - лапароскопический

МБЛ - металлобета-лактамаза

МИТ - миниинвазивная технологии

НА - несостоятельность анастомоза

НИ - нозокомиальная инфекция

НФГОВ - неферментирующие грамотрицательные бактерии

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАП - периоперационная антибиотикопрофилактика

ПО - послеоперационное осложнение

ПОН - полиорганная недостаточность

ПРВ - полирезистентный возбудитель

РА - робот-ассистированный

СДЖКТ - селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта

СКАТ - стратегия контроля антибактериальной терапии

ССВР - синдром системной воспалительной реакции

УЗИ - ультразвуковое исследование

CDC - центр по контролю заболеваемости США

CDI - *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция

MDR – мультирезистентный штамм

MRSA – метициллин-резистентный стафилококк

VRE - ванкомицин-резистентный энтерококк

XDR - чрезвычайно резистентный штамм

Введение

Актуальность темы исследований

Оперативные вмешательства колопроктологического профиля сопровождаются вскрытием просвета кишечника, что обуславливает контаминацию операционного поля его микробиотой. В связи с этим данные вмешательства относятся к группе условно-чистых и контаминированных операций и сопровождаются высоким риском развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Последние увеличивают сроки госпитализации, стоимость лечения, нередко приводят к необходимости выполнения повторных операций, увеличивают риск летального исхода (Савельев В.С., 2011, Pendlimari R., 2012, Nelson R.L., 2014).

Наиболее часто в хирургической колопроктологии развиваются инфекции, связанные с областью хирургического вмешательства. Развитие современных технологий, расширение арсенала хирургического инструментария способствовало внедрению видео-ассистированных методов в лечении больных колопроктологического профиля (Благодарный Л.А., 2011, Стойко Ю.М., 2011, Карпов О.Э., 2016). Результаты ряда исследований показывают, что это позволило добиться некоторого снижения частоты развития ИОХВ (Помазкин В.И., 2015, Juo Y.Y., 2014, Zhao J.K., 2014, Moghadamyeghaneh Z., 2015), однако нулевой уровень раневой инфекции в настоящее время по-прежнему недостижим.

Одним из важнейших звеньев в снижении числа гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии является периоперационная антибиотикопрофилактика (Гельфанд Б.Р., 2015, Хачатрян Н.Н., 2017). В настоящее время необходимость использования периоперационной антибиотикопрофилактики в колопроктологии не подлежит сомнению (Nelson R. L., 2014), однако в мировой литературе не найдено публикаций, свидетельствующих о преимуществах той или иной схемы. Несмотря на существующие мировые и отечественные клинические рекомендации периоперационная антибиотикопрофилактика часто проводится с ошибками, наиболее распространенными из которых являются нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование антимикробных препаратов, отказ от периоперационной ан-

антибиотикопрофилактики или пролонгирование ее свыше 24 часов, порой достигающее 5-7 суток послеоперационного периода (Плешков В.Г., 2004, Савельева В.С., 2012, Kobayashi M., 2011). Основной причиной необоснованно длительного применения антибиотиков с профилактической целью в колопроктологии является убежденность врачей-хирургов в значимо более высоком риске развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде в связи с выполнением операции на органе с исходно высоким уровнем контаминации микроорганизмами, в связи с чем короткий курс периоперационной антибиотикопрофилактики является недостаточным и менее эффективным с точки зрения предотвращения развития как инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так и инфекций другой локализации.

В свою очередь нерациональное применение антибиотиков приводит к селекции резистентных штаммов и повышению частоты побочных эффектов антимикробной терапии, в том числе – антибиотик-ассоциированной диареи. Рост антибиотикорезистентности затрудняет дальнейшее назначение адекватной антимикробной терапии при развитии гнойно-септических осложнений, что ухудшает результаты лечения и прогноз (Голуб А.В., 2007, Гельфанд Б.Р., 2012, Шелыгин Ю.А., 2016, Яковлев С.В., 2018).

Рост распространенности антибиотикорезистентных микроорганизмов в стационаре ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский центр) послужил поводом для начала внедрения с 2013 года стратегии контроля антимикробной терапии (Замятин М.Н., 2014, Гусаров В.Г., 2015). Был сформирован единый реестр микроорганизмов, на основе которого созданы протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии (далее – Протоколы). Проводилось ежегодное обновление реестра микроорганизмов с последующей коррекцией Протоколов. Одной из главных проблем внедрения было частое нарушение принципов и рекомендаций, указанных в Протоколах, что, наряду с отсутствием данных о влиянии стратегии контроля антимикробной терапии на лечение больных колопрок-

тологического профиля, послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у хирургических больных колопроктологического профиля в условиях растущей антибиотикорезистентности.

Задачи исследования

1. Оценить влияние соблюдения протокола периоперационной антибиотикопрофилактики на частоту гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии.
2. Дать оценку влиянию стратегии контроля антимикробной терапии на результаты лечения периоперационных гнойно-септических осложнений у пациентов колопроктологического профиля.
3. Исследовать изменение структуры и уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих гнойно-септические осложнения в хирургической колопроктологии, после внедрения стратегии контроля антимикробной терапии.
4. Определить клиническую эффективность хирургического лечения больных колопроктологического профиля с учетом стратегии контроля антимикробной терапии.

Научная новизна

Убедительно доказано отсутствие связи между увеличением числа гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии и сокращением использования антибиотиков с профилактической целью.

Впервые установлено положительное влияние стратегии контроля антимикробной терапии на снижение уровня потребления антибиотиков и оптимизацию схем антимикробной терапии при лечении гнойно-септических осложнений у хирургических больных колопроктологического профиля.

Впервые выявлено снижение уровня антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов-возбудителей гнойно-септических осложнений в хирургической

колопроктологии в результате сочетания использования миниинвазивных технологий и стратегии контроля антимикробной терапии в хирургическом отделении.

Доказано позитивное влияние внедрения стратегии контроля антимикробной терапии на результаты лечения больных в хирургической колопроктологии, в частности на частоту развития осложнений применения антибиотиков, таких как антибиотик-ассоциированная диарея.

Практическая значимость работы

В проведенном исследовании разработан ряд положений, позволяющих значительно улучшить результаты лечения хирургических больных колопроктологического профиля.

Обоснована эффективность и безопасность рестриктивного подхода к периоперационной антибиотикопрофилактике, что не приводит к увеличению числа инфекционных осложнений, но позволяет снизить негативные последствия применения антибиотиков.

Показано позитивное влияние сочетания использования миниинвазивных технологий и стратегии контроля антимикробной терапии, включающей систему рационального использования антибиотиков, основанной на локальном мониторинге антибиотикорезистентности, мероприятия инфекционного контроля, образовательные программы, реализуемые на основе мультидисциплинарного подхода, на снижение уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов-возбудителей гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии.

Продемонстрировано повышение эффективности назначаемой антибиотикотерапии, основанной на локальных протоколах, которое реализуется в сокращении частоты несовпадений между назначенным антибиотиком и возбудителем инфекции, вызвавшим осложнение, увеличении частоты деэскалации антимикробной терапии, снижении потребления антибиотиков.

Показано улучшение клинических исходов у хирургических больных колопроктологического профиля в результате использования стратегии контроля антимикробной терапии, в частности снижение частоты случаев антибиотик-ассоциированной диареи.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сокращение потребления антибиотиков с профилактической целью в хирургической колопроктологии не влияет на частоту развития послеоперационных гнойно-септических осложнений.
2. Внедрение стратегии контроля антимикробной терапии повышает эффективность и безопасность применения антибиотиков с целью лечения послеоперационных гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии.
3. Сокращение использования антимикробных препаратов с профилактической и лечебной целью у хирургических больных колопроктологического профиля снижает избыточное антибактериальное давление на микробиоту кишечника, что в сочетании с использованием миниинвазивных технологий приводит к уменьшению вероятности развития послеоперационных гнойно-септических осложнений, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.
4. Соблюдение принципов стратегии контроля антимикробной терапии позволяет улучшить клинические исходы пациентов в хирургической колопроктологии.

Внедрение результатов в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практику работы хирургических отделений ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсом травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация

Основные результаты диссертационного исследования доложены на следующих научных форумах:

1. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» (Воронеж, 26-28 октября 2017 г.).
2. Национальный хирургический конгресс (Москва, 4-7 апреля 2017 г.).
3. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной онкоколопроктологии» (Москва, 8 февраля 2018 г.).
4. Общероссийский хирургический форум (Москва, 3-6 апреля 2018 г.).

5. Всероссийская конференция с международным участием «Новые технологии в хирургии» (Ярославль, 28 декабря 2018 г.).
6. Конференция с мастер-классом «Анаэробная инфекция. Скрытые угрозы и новые надежды» (Москва, 31 мая 2019 г.).
7. XII Международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 7-9 июня 2019 г.).
8. 14-th European Society of Coloproctology Scientific and Annual Meeting, (Vienna, Austria, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 - опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Личное участие автора

Автор провел аналитический обзор литературы по исследуемой проблеме, лично участвовал в процессе обследования, хирургического лечения и ведения послеоперационного периода у 90% пациентов, включенных в исследование. Выполнял сбор материала, анализ и статистическую обработку данных, дал оценку результатам исследования. Подготовил материалы для публикаций, выполнил написание диссертации.

Структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 135 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография представляет 187 источников, среди которых 92 работы отечественных авторов и 95 работ зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 21 таблицей и 7 рисунками.

Обзор литературы

Глава 1. Актуальные вопросы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

1.1. Факторы риска развития гнойно-септических осложнений у больных колопроктологического профиля

У хирургической инфекции интересная и длинная история [14], появившаяся с зарождением человеческой цивилизации [69]. В течение многих лет не войны и голод, а инфекционные заболевания были основной причиной сокращения продолжительности жизни людей. Именно инфекция стала одним из основополагающих препятствий развития хирургии, расширения объема и возможностей хирургической помощи. Становясь основной причиной послеоперационных гнойно-септических осложнений (ГСО) и летальных исходов, хирургическая инфекция сводила на нет усилия по проведению операции [6].

Инфекции, возникшие у оперированных больных колопроктологического профиля, относятся к нозокомиальным, а, по определению Центра по контролю заболеваемости США (CDC), с 2008 года к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП). В отечественной литературе данный термин впервые прозвучал в 2011г. [38]. Заболеваемость пациентов как минимум одной нозологической формой ИСМП составляет от 3,5% до 12% [53]. ИСМП занимают 10-е место среди ведущих причин смерти в США. По данным CDC число ИСМП ежегодно составляет 1,7 миллиона случаев, из которых 99 тыс. со смертельным исходом, а экономический ущерб достигает 30 миллиардов долларов [150]. Наиболее частые виды ИСМП: пневмония, уроинфекции, интраабдоминальные, ангиогенные и раневые инфекции [65]. Инфекции, связанные с областью хирургического вмешательства (ИОХВ), являются второй по частоте нозокомиальной инфекцией после пневмонии и ведущей нозологической формой ИСМП среди хирургических больных. В EPIC II [184], включившем более 14 000 пациентов из 76 стран по всему миру, частота инфекций среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 50,9% (в России – 58%), а частота абдо-

минальной хирургической инфекции – 19,3%, занимая 2-е место после инфекций респираторной системы. Точных данных по распространённости ИСМП в РФ нет. В ежегодном докладе главного санитарного врача РФ за 2016г. [43] указывается 24771 случая ИСМП, что на 7,7% больше, чем в 2015г. При этом наибольшее число случаев ИСМП регистрируется в хирургических стационарах, а в структуре ИСМП второе место занимают послеоперационные инфекционные осложнения, составляя 22,7 % случаев. По экспертному мнению, реальная распространённость нозокомиальной инфекции в России составляет около 2 миллионов случаев в год [53], при этом экономический ущерб может достигать 10-15 млрд. рублей в год [38]. Разница в официальных данных обусловлена недостаточной регистрацией ИСМП в России [12, 52]. В связи с современной тенденцией к ранней выписке пациентов часть послеоперационных ИОХВ развивается уже на амбулаторном этапе, что практически не учитывается при анализе ситуации в России. По данным европейских исследователей [144], доля ИОХВ повышается с 12 до 84% в зависимости от типа операции за счет случаев, развившихся на амбулаторном этапе. Послеоперационная летальность возрастает с 2 до 5% при возникновении ИОХВ [72, 144].

Развитие ИОХВ значительно ухудшает результаты оперативного вмешательства, прогноз для пациента, удлиняет сроки госпитализации, увеличивает расходы на лечение и риск неблагоприятного исхода, появляется потребность в использовании антимикробных препаратов (АМП) резерва. Все это приводит к усилению антибиотикорезистентности (АБР) штаммов возбудителей ИОХВ [58, 65, 69, 83, 88]. В ряде случаев требуется повторное хирургическое вмешательство [14, 52, 73, 89], которое в свою очередь усугубляет течение инфекционного процесса, создаются предпосылки для возможного перекрестного инфицирования госпитальными штаммами, что еще больше усугубляет прогноз и течение заболевания, удлиняет сроки госпитализации, увеличивает стоимость лечения, тем самым замыкается порочный круг.

За рубежом с 1992 г. используется классификация послеоперационных инфекционных осложнений [133]. Согласно этой классификации ИОХВ возникают в те-

чение 30 дней после операции при отсутствии имплантата или в течение одного года при наличии имплантата в месте операции. ИОХВ разделяются на 3 группы: поверхностные раневые инфекции, глубокие раневые инфекции и инфекционные осложнения в полости и органе, имеющем отношение к оперативному вмешательству.

Возможность развития ИОХВ зависит от ряда обстоятельств, таких как патогенность микроорганизмов и их концентрация, реактивность макроорганизма, а также местных воздействий, связанных с операционной травмой [1, 52, 65, 73]. Для оценки риска возникновения ИОХВ у пациентов в послеоперационном периоде CDC был разработан индекс риска NNIS, который включает в себя три основных фактора риска развития ИОХВ: степень интраоперационной контаминации хирургической раны, предоперационную оценку тяжести состояния пациента по шкале ASA, продолжительность операции более Т часов [1, 52, 93].

Важная роль в развитии ГСО уделяется желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и его микробиоте. Концепция, рассматривающая кишечник как «двигатель сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН)», известна уже более 20 лет [77]. В соответствии с этой теорией, любое патологическое состояние, сопровождающееся снижением перфузии и ишемией кишечной стенки, ведет к потере ее барьерной функции с последующей транслокацией бактерий или эндотоксина в системный кровоток, что закономерно вызывает ССВР, реализующийся впоследствии в развитие сепсиса и ПОН. Учитывая тот факт, что даже в нормальном кишечнике количество бактерий и эндотоксина в тысячи раз превышает летальную дозу, очевидно, что даже небольшое повышение проницаемости стенки кишечника может приводить к значимым патологическим последствиям [42, 60, 75, 76]. Развитие же таких осложнений как кишечная непроходимость, парез кишечника, перитонит, значительно усугубляет ситуацию, сопровождаясь нарушениями всех функций кишечника, что закономерно приводит к задержке пассажа кишечного содержимого с последующим бурным ростом и размножением микробиоты тонкой кишки и нарушением нормальной микробиологической экосистемы. Снижение барьерной функции кишечной стенки приводит сначала к попаданию значительного ко-

личества токсических продуктов в общий кровоток и нарастанию интоксикации, а затем и «прорыву» патогенных микроорганизмов в порталный кровоток. Процесс этот получил название «бактериальной транслокации» [42, 60]. Синдром энтеральной недостаточности сопровождается нарушением всех функций пищеварительного тракта, когда кишечник становится основным источником нарастания эндотоксемии, прогрессирования ССВР и развития абдоминального сепсиса и ПОН [60].

В колопроктологии эта проблема усугубляется тем, что у большинства больных данного профиля выявляются нарушения микробиоты толстой кишки, характеризующиеся изменением количественного и качественного состава, проявляющиеся либо снижением анаэробных микроорганизмов, либо увеличением условно-патогенных бактерий. В ряде исследований показано, что у значительного количества больных колопроктологического профиля выявлялись нарушения нормальной микробиоты кишечника [4, 26, 62]. Анализ послеоперационной картины кишечного микробиоциноза показал, что у каждого третьего больного, преимущественно с опухолями правого фланка толстой кишки, выявлена *C. difficile* и множество других условно патогенных микробов. Авторы рекомендовали проводить деконтаминацию энтеротропными антибиотиками в случае дооперационного повышения количества условно-патогенной микрофлоры [4]. На фоне периоперационных мероприятий, применения АМП дисбиоз толстой кишки прогрессирует, что может являться причиной развития осложнений [4, 24]. Предложено множество путей коррекции кишечных дисбиозов – от назначения эубиотиков и пробиотиков до фекальной трансплантации, однако все они пока не вошли в стандарты оказания медицинской помощи и их эффективность недостаточно изучена [4].

Немаловажными факторами, ассоциированными с развитием послеоперационных ГСО, могут являться нутриционная недостаточность, синдром внутрибрюшной гипертензии, сохраняющийся парез кишечника в послеоперационном периоде [24, 42, 145].

Среди оперированных больных колопроктологического профиля ГСО развиваются сравнительно чаще, чем при операциях на других органах брюшной поло-

сти. Это связано с микробной обсемененностью операционного поля грамотрицательной (Гр-) и анаэробной микрофлорой при интраоперационном вскрытии просвета толстой кишки [12, 23]. Анализ публикаций на данное время позволяет сделать вывод о сохраняющейся высокой частоте ГСО у оперированных больных колопроктологического профиля. ГСО составляют 26-37%, летальность – 1-4%, с высокой долей (до 70%) ИОХВ и экстраабдоминальных осложнений [12, 83, 84, 126, 135, 139, 176].

С развитием современных технологий перспективным направлением профилактики осложнений становится использование миниинвазивных технологий (МИТ) в лечении больных колопроктологического профиля [28, 139, 154]. Лапароскопические (ЛС) резекции ободочной кишки имеют ряд преимуществ, включая раннюю реабилитацию пациентов, снижение частоты развития и выраженности спаечного процесса, снижение сроков госпитализации, меньший риск развития послеоперационных грыж [31, 57, 64, 84]. Результаты рандомизированных исследований [114, 116, 131] подтвердили преимущества ЛС операций по сравнению с открытыми операциями за счет уменьшения продолжительности пребывания в стационаре, а также показали более быстрое восстановление пищеварительной функции и моторики кишки после ЛС. В опубликованном метаанализе Jun Kang Zhao и соавт. [138] отмечено значительное снижение частоты раневой инфекции при ЛС операциях. При этом не выявлено статистически значимых различий между группами в количестве несостоятельности анастомоза (НА), послеоперационной кишечной непроходимости и других осложнений.

Эффективным, безопасным и перспективным методом хирургических вмешательств на толстой кишке, особенно при операциях на прямой кишке, может стать робот-ассистированная (РА) хирургия [8, 28]. Анализ ряда исследований показывает, что РА операции у больных колопроктологического профиля, наряду с ЛС, сохраняют преимущества МИТ, сопровождаются меньшим количеством ГСО в сравнении с открытыми операциями [126, 135, 139, 155, 176]. При этом достоверного различия в количестве ГСО между РА и ЛС операциями не было выявлено, однако первые характеризовались большей стоимостью лечения, что ограничива-

ет их применение. Стоит отметить, что этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как до настоящего времени нет законченных рандомизированных исследований на эту тему.

В 2014 году были опубликованы результаты анализа 244 129 вмешательств на ободочной кишке, выполненных в США за период октябрь 2008 – декабрь 2010 г [139]. Из них открытым способом оперировано 51,7%, ЛС – 47,6%, РА – 0,6%. Среди общего числа больных ГСО выявлены у 26,7% больных, летальность составила 1,3%. Выявлено преимущество ЛС метода перед открытым за счет меньшего количества ГСО (19,8% и 33,2%, $p<0,001$), более низкой летальности (0,4% и 2%, $p<0,001$), уменьшения длительности госпитализации (4 и 6 дней, $p<0,001$) и стоимости лечения. При сравнении ЛС и РА методов достоверных различий не было выявлено, однако РА операции сопровождались большей стоимостью лечения.

На основании общенациональной базы данных США (NIS) в 2015г. был опубликован ретроспективный анализ [155], где сравнивались группы больных, оперированных на прямой кишке по поводу онкопатологии с 2009г. по 2012г. Всего было проанализировано 18 359 случаев, при этом 69,5% из них оперированы открытым методом, 25,8% - ЛС, 4,7% - РА. Анализ показал, что больные, оперированные с использованием МИТ, имеют как в целом меньшее количество послеоперационных осложнений по сравнению с открыто оперированными больными, так и меньшее количество хирургической инфекции и септических состояний, при этом летальность достоверно не отличалась. При сравнении ЛС и РА операций не было выявлено статистически значимых различий в количестве и структуре ГСО, однако операции с использованием роботической техники характеризовались большей стоимостью лечения.

Однако, при всех кажущихся преимуществах МИТ, имеются исследования, которые не показали значительного снижения частоты ГСО, так как оставалась необходимость выполнения минилапаротомии для удаления препарата. Инфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны составляли от 2,7% до 12,8%, при этом до 50% данных осложнений возникало со стороны зоны удаления

препарата [57]. Новым развивающимся направлением в хирургии прямой кишки является мобилизация последней реверсивным трансанальным методом и удаление препарата через естественные анатомические отверстия. Дополненная ЛС ассистенцией, данная методика позволяет обходиться без дополнительно выполняемых минилапаротомий, что позволяет получить все преимущества МИТ [57]. Эта методика выглядит перспективной в вопросе уменьшения ИОХВ, в частности за счет снижения количества раневой инфекции, однако, в силу недостаточного количества данных относительно онкологической безопасности, требует дальнейшего изучения.

Особое место среди больных колопроктологического профиля занимают пациенты с онкопатологией. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля [13, 44]. В 1993 г. в классической работе E. Lohde и соавт. [146] показан достоверно более высокий риск развития ГСО у онкологических больных — 74,1% против 25,9% у больных, не имевших онкологического заболевания. Негативной тенденцией современности является то, что несмотря на внедрение новых медицинских технологий и значительные достижения в колопроктологии, число первичных больных с осложненным течением рака не уменьшается, а в нашей стране даже увеличивается [63], что неблагоприятно сказывается на непосредственных результатах лечения, так как частота ГСО и летальность у данной категории пациентов повышаются [25, 42, 78]. Частота развития осложнений зависит от локализации опухоли и объема выполняемого оперативного вмешательства. Так резекции ободочной кишки по сравнению с вмешательствами на прямой кишке сопровождаются меньшим количеством послеоперационных осложнений в первую очередь за счет уменьшения количества НА. В онкохирургии для достижения радикальности порой приходится расширять объемы мобилизации и лимфодиссекции, однако это сопровождается увеличением количества ГСО в 4 раза [74].

В исследовании Pendlimari R. и соавт. [165] общая частота ИОХВ составила 13,5%, при этом авторы обнаружили, что структура ИОХВ зависит от основного заболевания, которое потребовало хирургического лечения. Так операции у боль-

ных онкологического профиля характеризовались большей частотой всех типов ИОХВ, у больных дивертикулярным поражением толстой кишки отмечалось больше поверхностных ИОХВ, в то время как больные с язвенным колитом отличались большей частотой глубоких ИОХВ и ИОХВ органа/полости.

Закономерное увеличение общего числа ГСО и летальности отмечается после экстренных операций на толстой кишке по сравнению с плановыми [83]. Послеоперационная летальность и частота осложнений у больных колоректальным раком, оперированных на высоте кровотечения, достоверно выше, чем у оперированных в плановом порядке и достигает 63,3% случаев, летальность составляет 12,9% [85]. Сходная ситуация наблюдается и у больных опухолевой кишечной непроходимостью [42, 123]. В последнее время получило распространение разрешение явлений кишечной непроходимости эндоскопическим стентированием зоны локального опухолевого стеноза, что позволяет избежать выполнения оперативного вмешательства в экстренном порядке и улучшает результаты лечения за счет снижения количества послеоперационных ГСО [56, 110].

Отдельной группой послеоперационных ГСО у больных колопроктологического профиля является несостоятельность толстокишечных анастомозов. НА характеризуются высокой летальностью. Даже при «идеально» сформированном колоректальном анастомозе (адекватное кровоснабжение, отсутствие натяжения между сшиваемыми участками, герметичность) [61, 83, 84, 102, 123, 153, 183], частота НА колеблется от 1 до 69%, и зависит от множества периоперационных факторов, таких как пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, ожирение, неадекватная подготовка кишечника, продолжительность операции, опыт хирурга, уровень наложения анастомоза [101, 121, 142, 147, 149, 181, 182]. Наданальные анастомозы после низкой передней резекции прямой кишки в сочетании с тотальной мезоректумэктомией являются наиболее уязвимыми в отношении развития НА [168]. Ряд исследований показывает, что формирование анастомозов на неперитонизированных участках прямой кишки по сравнению с перитонизированными приводит к значимо большей частоте возникновения НА [28, 58, 64, 166]. Возникающие

в результате НА осложнения негативно сказываются на конечном результате лечения, и, зачастую, сопряжены с риском для жизни больного [61, 83, 84].

В настоящее время стандартом в колоректальной хирургии является формирование превентивной стомы после выполнения низкой передней резекции прямой кишки, что способствует снижению выраженности проявлений НА, а также снижает частоту необходимости повторного оперативного вмешательства [2]. Однако следует учитывать, что проведение восстановительной операции по ликвидации превентивной стомы несет риски и осложнения, присущие операциями на толстой и прямой кишке [2, 80].

Наиболее неблагоприятным исходом инфекции любой локализации может быть развитие сепсиса, который является наиболее тяжелым проявлением ССВР на инфекцию и характеризуется развитием ПОН [39, 141]. Взгляд на проблему сепсиса претерпевал изменения на протяжении истории. Современные принципы отражены в международном консенсусе Sepsis-3 [174]. Сепсис определяется как угрожающее жизни состояние, характеризующееся органной дисфункцией и возникшее в результате чрезмерной, патологической реакции макроорганизма на инфекцию. Иными словами сепсис определяется при развитии органной дисфункции в ответ на инфекционный процесс. Проблема сепсиса является одной из наиболее актуальных в современной медицине [94]. Данные по распространенности сепсиса в различных странах значительно варьируют: в США – 300 случаев/100 000 населения [94], во Франции – 95 случаев/100 000 населения [124], в Австралии и Новой Зеландии – 77/100 000 населения [127]. На лечение больных с сепсисом в США в 2011г. было потрачено более 20 млрд. долларов, что составило 5,2 % от общей стоимости госпитализаций за этот год [174].

Таким образом, несмотря на развитие высоких технологий, внедрение различных современных методов диагностики и лечения, разработку новых антибактериальных и иммунологических препаратов, число гнойно-септических заболеваний не уменьшается. Гнойно-септические заболевания ежегодно поражают миллионы людей и в структуре смертности населения от инфекционной патологии занимают первое место во всех развитых странах мира. В настоящее время боль-

ные с гнойно-септическими заболеваниями составляют до 30% от всех больных хирургического профиля [69]. До обоснования и всеобщего принятия правил асептики и антисептики смертность пациентов от послеоперационных ГСО была весьма значительной и представлялась обычным явлением. Нагноение послеоперационной раны встречалось настолько часто, что в 17 веке покраснение, локальное повышение температуры и гнойное отделяемое считались желательными в процессе заживления. В середине 19 века И. Земмельвейс, а затем Д. Листер предложили подходы к профилактике септических осложнений, которые в качестве принципов асептики и антисептики, после научного обоснования и подтверждения результатами работ Пастера, получили всеобщее признание только в начале 20 века [45].

1.2. Проблема нерационального использования антибиотиков и антибиотикорезистентность

Появление антибиотиков в руках врачей стало эффективным оружием в борьбе с инфекционными осложнениями, и следующим логичным шагом стали попытки их использования в качестве профилактики [22], однако неконтролируемое использование антибиотиков привело к появлению новой проблемы – глобальному росту антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Через короткое время после начала использования антибиотиков появились первые сведения о резистентных микроорганизмах. Сейчас наибольшую проблему представляют инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами [13]. Антибиотики являются одной из наиболее широко используемых групп лекарств в медицине. В среднем более 30% бюджета медицинских организаций Российской Федерации приходится на проведение антимикробной терапии (АМТ) [66]. При этом использование АМП способно вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, таких как антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), «феномен параллельного ущерба», индукция АБР, аллергические реакции, органотоксичность, что является общемедицинской проблемой [53]. Общеизвестно, что применение антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей инфекций, что ведет к закономерному росту устойчивости последних к используемым препаратам. Проблема

АБР стала особо актуальной и тревожной в XXI веке [95]. На сегодняшний день ежегодно в мире смертность от инфекций, вызванных АБР микроорганизмами составляет около 700 000 человек в год. По прогнозам специалистов к 2050 году эта цифра может достичь 10 млн. человек, а совокупность экономических потерь приблизится к 100 триллионам долларов США [180].

Особенностью микроорганизмов, вызывающих ИСМП, является резистентность к антибиотикам, которые обычно применяются для лечения схожих по локализации внебольничных инфекций [65]. Повсеместный рост АБР микроорганизмов приводит к неэффективности стартовой АМТ и, как следствие, к повышению летальности и увеличению расходов на лечение инфекций [15, 18]. Согласно результатам различных эпидемиологических исследований нерациональное использование АМП в стационарах достигает 40-70%, при этом существенно улучшают эти показатели внедрение программ по рациональному применению АМП в стационарах [65]. По данным ВОЗ до 75% назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению [53]. При проведении АМТ следует помнить, что селекция резистентных возбудителей происходит не только среди возбудителей инфекции, на которые направлена антибиотикотерапия, но и среди остальных микроорганизмов, часто даже не входящих в спектр действия антибиотика [15, 53]. Данный феномен получил название «параллельного ущерба». В свете концепции параллельного ущерба, в зоне «особого внимания» находятся некоторые классы АМП, использование которых сопровождается повышенным риском селекции таких микроорганизмов. Цефалоспорины являются наиболее «неблагонадежными» антибиотиками, применение которых сопровождается выраженным «параллельным ущербом», одновременно они относятся и к наиболее часто используемому классу АМП [65, 97, 120, 145, 162].

В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству АМП (полирезистентность), а иногда и ко всем (панрезистентность) [53, 65, 73, 112]. В настоящее время проблема усугубляется тем, что некоторые полирезистентных возбудителей (ПРВ) (прежде всего, энте-

робактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы) стали распространяться во внебольничную среду и становиться причиной внебольничных инфекций, что затрудняет проведение ранней адекватной антибактериальной терапии [53, 65].

К наиболее проблемным нозокомиальным микроорганизмам, которые являются, в том числе, возбудителями ГСО в колопроктологии, следует относить так называемых возбудителей группы ESKAPE – ванкомицинрезистентный *E. faecium* (vancomycin resistant *Enterococcus* – VRE), метициллин-резистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы (carbapenem-resistant *Klebsiella* – CRK), *A. baumannii*, обладающий полирезистентностью (Multiple drug resistance – MDR), MDR *P. aeruginosa* и грамотрицательные энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Именно эти возбудители являются основной причиной большинства внутрибольничных инфекций, перекрестного инфицирования больных и распространения АБР в стационаре [15, 53].

Широкое распространение Гр- энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином в результате продукции БЛРС, является актуальной проблемой [34, 65, 108, 164]. Частота выделения БЛРС у нозокомиальных штаммов этих микроорганизмов стабильно превышает 50%. Особую тревогу вызывают штаммы, способные к синтезу металлобета-лактамаз (МБЛ) - карбапенемаз, которые устойчивы почти ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам и в 40—50% случаев приводят к смерти пациента. По данным Григорьевской З.В. количество штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, с 2010 г. увеличилось с 8,6 до 36,1% [13].

В исследование SMART [112] из 3134 выделенных изолята аэробных и факультативных Гр- бактерий энтеробактерии составляли 82%, среди которых наиболее часто выделялись *E. coli* (45%) и *Klebsiella spp.* (17%). Продуценты БЛРС составили 7% среди штаммов *E. coli*, 13% у *Klebsiella spp.* и 18% у *Enterobacter spp.*, и характеризовались большей резистентностью к АМП, но, как правило, оставались чувствительны к карбапенемам.

В российском пилотном многоцентровом исследовании этиологии и АБР возбудителей перитонитов [11] установлено, что *E. coli* и *Klebsiella spp.* являлись наиболее частыми возбудителями перитонитов как внебольничной, так и нозокомиальной этиологии. Продукция БЛРС была выявлена у 21% внебольничных и 59% нозокомиальных штаммов.

Наиболее актуальным возбудителем инфекций кожи и мягких тканей является *S. aureus*. Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие широкого распространения в стационарах штаммов MRSA. В стационарах РФ в последние годы постоянно растет число MRSA, частота которых составляет 65%, хотя отмечаются существенные различия в величине этого показателя между отдельными учреждениями (от 7,7 до 77,5%). По данным международной программы AWARE (Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation Surveillance Program) среди 8469 штаммов *S. aureus* метициллинрезистентные штаммы составили 52,6% [125]. Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение [73].

По данным исследования Реванш, проведенном в России в 2009г., в отделениях с интенсивным использованием АМП частота выделения *S. aureus* среди всех Гр+ микроорганизмов составляет 75,0% (n=577), причём более половины из них (54,4%, n=314) являются устойчивыми к метициллину. Однако все штаммы MRSA пока сохраняют 100%-ную чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Частота же выделения ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) в стационарах России составляет 0,6% и не является сегодня серьёзной клинической проблемой в отличие от ряда зарубежных стран [37].

Достаточно длительное время всю мировую медицинскую общественность тревожат инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* [178]. Особую озабоченность вызывает рост частоты ИСМП, вызванных МБЛ-продуцирующими штаммами *P. aeruginosa*, которая может достигать 20% в отдельных стационарах России. Приобретая способность к синтезу МБЛ, возбудитель становится устойчивым к карбапенемам. Поэтому особенно важными пред-

ставляются результаты исследований, свидетельствующие, что использование фторхинолонов сопровождается наибольшим риском последующего возникновения инфекций, вызванных столь проблемным возбудителем [37, 65, 152, 186]. В других исследованиях показано, что замена антисинегнойных карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) на эртапенем приводят к снижению частоты выделения MDR-*P. aeruginosa* и восстановлению её чувствительности к имипенему [122].

Одним из наиболее проблемных госпитальных микроорганизмов на сегодняшний день является *A. baumannii*, устойчивый практически ко всем имеющимся на сегодняшний день АМП [68]. По данным Григорьевской З.В., за последние 5 лет частота выделения *A. baumannii* увеличилась в 2,2 раза. С 2010 г. отмечается рост резистентности штаммов *A. baumannii*. Чувствительность *A. baumannii* к карбапенемам в настоящий момент практически отсутствует, а 59,6% штаммов обладают чрезвычайной резистентностью к антибактериальным препаратам [13].

В российском исследовании, посвященном активности карбапенемов в отношении возбудителей хирургической инфекции, анализировано 6298 изолятов, выделенных за период с 1997 по 2015 г. Среди всех Гр- микроорганизмов первое место по частоте выделения заняли изоляты *P. aeruginosa* — 19,63%, второе — *E. coli* (9,80%), третьим и четвертым по частоте выделения являлись *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (9,29 и 7,48% соответственно) [35].

Глобальное распространение возбудителей ESKAPE напрямую связано с проблемой нерационального применения АМП, при рассмотрении которой особое место занимает инфекция, вызванная *C. difficile* (CDI). ААД относится к группе наиболее частых осложнений АМТ у госпитализированных больных [21, 80]. К 2010 г. в госпиталях США и в лечебных учреждениях для хронических больных ежегодно регистрировалось от 500 000 до 700 000 случаев CDI, а дополнительные расходы на лечение составили приблизительно 3,2 млрд. долларов [160]. По данным Шелыгина Ю.А. и соавт. частота развития ААД у пациентов, принимающих антибиотики, составляет 5-25% [81]. Больные, оперированные на толстой и прямой кишке и получавшие АМП длительностью более 3 суток, относятся к катего-

рии повышенного риска возникновения CDI. Частота развития ААД возрастает с увеличением длительности использования антибиотиков и зависит от использования определенных групп АМП, в частности использование цефалоспоринов сопряжено с более высоким риском развития ААД [21, 148, 156, 173]. Национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят ААД к группе наиболее частых осложнений АМП у госпитализированных больных [65, 136, 187].

Терапия подобного рода осложнений представляет большую сложность. Практически полную чувствительность *C. difficile* сохраняют лишь к гликопептидам, рифампину и метронидазолу [1]. Согласно существующим рекомендациям лечение CDI начинают с отмены антибиотика. При проведении этиотропной терапии препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин [21, 115, 178]. Большинство пациентов с CDI первоначально отвечают на лечение, но частота рецидивов составляет 15-30% [99], что обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения. Одним из таких методов может являться трансплантация фекальной микробиоты [81, 91, 96]. При резистентности к специфической терапии речь может идти об удалении толстой кишки, к которому приходится прибегать в 20-85% тяжелых случаев CDI. При развитии фульминантной (молниеносной) формы ААД (3-6 % от всех случаев CDI) – прогноз значительно ухудшается, а внутрибольничная летальность может достигать 50%. *C. difficile* признана ведущим, но не единственным возбудителем диареи, развивающейся на фоне АМТ.

Проблема роста АБР усугубляется устойчивой тенденцией к снижению количества новых антибиотиков, эффективных в отношении проблемных возбудителей [15, 53, 65]. В первую очередь это касается Гр- нозокомиальных бактерий, обладающих поли- и панрезистентностью. В создавшейся сложной ситуации, в условиях резко ограниченного выбора эффективных антибиотиков наиболее актуальным является формирование комплексных программ, направленных на сдерживание АБР и сохранение эффективности имеющихся в арсенале врачей АМП.

Современные программы контроля АБР известны и регламентированы международными и национальными рекомендациями [53, 119].

1.3. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

В глобальном плане, принятом ВОЗ в 2015г., профилактика инфекции обозначена приоритетным направлением в борьбе с АБР, так как «предотвращенная инфекция лечения не требует» [10]. Высокая частота послеоперационных осложнений и летальность при операциях на толстой кишке диктуют обязательное использование комплексной профилактики осложнений [83].

Серьезное внимание должно быть уделено мероприятиям общего характера: асептика и антисептика, дезинфекция и стерилизация, гигиена рук, совершенствование хирургической техники и т.п. [1, 52, 88]. Однако, общеизвестно, что микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики, и к концу операции в 80-90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками [46, 52, 53, 58, 73].

Одной из наиболее эффективных мер профилактики ИОХВ является организация периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) [1, 12, 46, 52, 53, 58, 65, 88]. Основные принципы антибиотикопрофилактики инфекции в хирургии были сформулированы в начале 60-х гг. прошлого века J.Burke [106] – если в течение первых трех часов после контаминации операционной раны уменьшить количество попавших в нее бактерий, то тем самым можно существенно снизить риск развития послеоперационной раневой инфекции [79, 88, 113]. Плановые операции у больных колопроктологического профиля предполагают вскрытие просвета полого органа, относятся к группе условно-чистых и контаминированных операций и должны сопровождаться проведением ПАП [1, 12, 19, 98, 118, 130, 157, 158]. Принципы рациональной антибиотикопрофилактики отражены в соответствующих российских и международных клинических рекомендациях [52, 65, 73, 93, 103]. Однако, несмотря на это, на практике можно зачастую столкнуться с несоблюдением этих принципов. Основной причиной неэффективности профи-

лактики является введение антибиотика после операции [152]. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование антимикробных препаратов, отказ от ПАП или пролонгирование ее свыше 24 ч, порой достигающее 5-7 суток послеоперационного периода [65, 88].

Оптимальное время введения антибиотика составляет 30-60 минут до выполнения разреза, которое позволяет достичь бактерицидной концентрации препарата в тканях и в сыворотке в момент разреза кожи и снизить риск инфекции. Введение антибиотика в более ранние сроки до операции, а также интраоперационно или после окончания операции является неэффективным в плане снижения частоты ИОХВ [1, 12, 22, 42, 53, 65, 88, 112, 113, 123, 158]. ПАП в большинстве случаев должна ограничиваться однократным введением, но при наличии факторов риска допускается использование антибиотика максимум в течение суток. Более продолжительное введение АМП может способствовать развитию суперинфекции *C. difficile* и селекции АБР штаммов бактерий [1, 46, 52, 65, 88].

ПАП должна производиться с учётом адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции, экономической целесообразности (соотношение «стоимость/эффективность») и может варьировать в зависимости от локальных микробиологических данных [1, 12, 22, 52, 65, 73, 88, 123].

Мета-анализ эффективности профилактики раневой инфекции у больных колопроктологического профиля, проведенный Nelson R.L. и соавт. в 2009г., и обновленный в 2014г. [157, 158], продемонстрировал существенное снижение развития послеоперационной раневой инфекции у больных, получающих ПАП по сравнению с группой плацебо с 39% до 13%. При этом авторами подчеркивается неэтичность отказа от применения ПАП при операциях у больных колоректального профиля. Наиболее важными критериями ПАП авторы считают время, путь введения и сроки прекращения АМТ. Мета-анализ продемонстрировал, что охват аэробной и анаэробной флоры был более эффективным по сравнению с использованием АМП только с антиаэробной активностью. Авторы предположили, что

комбинированная пероральная и внутривенная ПАП дает наилучшие результаты, однако следует изучать сроки введения АМП. Дополнительное введение АМП лишь увеличивает риск селекции резистентных микроорганизмов и риск развития ААД.

Несмотря на это ряд авторов указывает на более длительное применение антибиотикопрофилактики [4, 23, 58] и другие ошибки ее проведения. Так в исследовании, проведенном Kobayashi M. в Японии в 2008г. среди 721 больниц, занимающихся колоректальной хирургией, выявлено, что только 10,4% ПАП была прекращена в течении 24 часов. В 20% использовались препараты без антианаэробной активности [140]. В ряде работ указывается на необходимость проведения антибиотикопрофилактики, однако четко не обозначается длительность, которая порою достигает 7-10 суток послеоперационного периода [7, 58].

В многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Смоленской области в 2002г, выявлено, что частота проведения ПАП при условно-чистых и контаминированных операциях является низкой (от 9,8 до 32,7%). При этом только 11% случаев выбора препарата для ПАП были признаны обоснованными. Также выявлено, что более 90% пациентов хирургических отделений получают АМТ без учета на то показаний в послеоперационном периоде, при этом средняя длительность ПАП при всех видах оперативных вмешательств составляла $7,7 \pm 5,6$ дней [45].

Большинством экспертов достигнуто согласие по безопасности и более высокой эффективности применения препаратов узкого спектра, направленных против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции. Следует учитывать, что перечень потенциальных возбудителей ИОХВ довольно широк, однако первичная этиологическая роль в раневой инфекции принадлежит микрофлоре кожи (стафилококки, стрептококки), которая первой контаминирует операционную рану. Ряд исследований последних лет показывает, что часто используемые ранее для ПАП цефалоспорины III поколения в настоящее время рассматриваются как нерациональные, так как существенно увеличивают риск селекции резистентных бактерий (прежде всего, энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, MRSA), а также риск раз-

вития осложнений – суперинфекции, вызванной *C. difficile*. [46, 53, 88, 143, 162, 164, 169]. Несмотря на это ряд авторов указывает на возможность использования цефалоспоринов III поколения в качестве ПАП в колоректальной хирургии [123]. Операции на толстой и прямой кишке сопряжены с высоким риском контаминации раны анаэробными бактериями особенно *Bacteroides spp*, поэтому их необходимо сопровождать применением препаратов с антианаэробной активностью [12, 46, 52, 89].

Однако некоторые авторы приводят данные в пользу уменьшения количества ИОХВ при использовании препаратов экстраширокого спектра [52]. В случаях высокого риска инфицирования MRSA и другими проблемными микроорганизмами для ПАП оправдано применение антибиотиков резерва [1]. Так, при проведении ПАП в колоректальной хирургии у пациентов с высоким риском послеоперационных ГСО (медикаментозная иммуносупрессия, рак толстой кишки, ВИЧ, хроническая алкогольная поливисцеропатия, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, истощение) в этиологии ИОХВ, наряду со стафилококками и анаэробами, актуальными становятся Гр- энтеробактерии. В этой связи расширение спектра антибиотика для ПАП становится оправданным. В таких ситуациях для профилактики рекомендуется использовать карбапенемовый антибиотик эртапенем [53, 88, 134, 175]. В качестве еще одного показания для использования эртапенема с целью ПАП может рассматриваться ситуация с высоким риском развития ГСО, вызванных полирезистентными энтеробактериями, прежде всего у пациентов, получавших в ближайшее время антибиотики с лечебной или профилактической целью, или длительно находящихся в стационаре [12, 88]. Однако широкое применение препаратов экстраширокого спектра с профилактической целью не может быть признано рациональным как с экономических позиций, так и в связи с риском селекции резистентных микроорганизмов [46, 65].

Учитывая большую роль, уделяемую в последнее время кишечнику, как источнику эндогенного инфицирования и двигателю развития ГСО, еще одним звеном в профилактике их развития может стать селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ) [77, 123]. По данным Шевченко Ю.Л. и соавт.,

при использовании этого способа в кардиохирургии показано достоверное снижение концентрации в крови эндотоксинов и провоспалительных факторов и снижение частоты ГСО, но не летальности после кардиохирургических операций [77]. В отечественных клинических рекомендациях по профилактике ИОХВ рекомендуется сочетание механической подготовки кишечника в комбинации с пероральным применением АМП, так как это способствует уменьшению риска возникновения ИОХВ [54]. В исследовании, проведенном Шелыгиным Ю.А. и соавт. установлено, что пероральная антибиотикопрофилактика снижает частоту ГСО в хирургии прямой кишки в 3 раза [70].

В исследовании, проведенном в Японии, сравнивали группы, которым в предоперационном периоде применяли пробиотики (А), пероральные АМП (В) и группа, которой не применялось ни то, ни другое (С). Результаты показали, что частота ИОХВ составила 18,0%, 6,1% и 17,9% в группах А, В и С, а частота НА составила 12,0%, 1,0% и 7,4% соответственно. Авторы рекомендуют использование пероральных антибиотиков, наряду с механическим очищением кишечника и однократной внутривенной ПАП для профилактики ИОХВ при операциях на толстой кишке [170].

На сегодняшний день необходимость проведения ПАП у больных, которым планируется операция на толстой и прямой кишке, не вызывает сомнений. Рациональное назначение ПАП может уменьшать частоту развития ГСО, укорачивать сроки пребывания больного в стационаре, снижать затраты на лечение осложнений после хирургических операций, сводить к минимуму влияние АМП на нормальную микробиоту пациента и защитные механизмы макроорганизма, минимизировать вероятность развития нежелательных лекарственных реакций [12, 46, 52, 73]. В мире предложены десятки вариантов использования различных АМП, однако в изученных литературных данных не удалось найти преимуществ тех или иных схем. Несмотря на наличие общепризнанных отечественных и международных рекомендаций по ограничению продолжительности ПАП, часто можно столкнуться с ошибочной точкой зрения, что пролонгированное назначение АМП до 5-10 суток позволяет предотвратить развитие многих послеоперационных ГСО.

В то же время дискуссионным остаются вопросы пути введения АМП. Ряд авторов указывают на положительное влияние сочетанного парентерального пути введения с пероральным приемом антибиотиков на количество послеоперационных ГСО у больных колопроктологического профиля. Что касается выбора самого АМП, то он должен быть сделан с охватом всех возможных возбудителей ИОХВ и их АБР с учетом конкретной клиники и отделения, немаловажным фактором является экономическая обоснованность назначения АМП для ПАП.

1.4. Лечение гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

Основополагающим в лечении большинства ИОХВ является хирургический компонент, основные принципы которого остаются неизменными с давних времен и лучше всего характеризуются фразой: «видишь гной – выпусти его». Так основой лечения, будь то поверхностное нагноение послеоперационной раны или абсцесс брюшной полости, является ранняя и радикальная санация и адекватное дренирование очага инфекции [73]. Способ достижения этой цели варьирует в зависимости от уровня технической оснащенности стационара и наличия квалифицированных специалистов.

Достаточным лечением поверхностных инфекций у пациентов без сопутствующих заболеваний может быть раскрытие операционной раны, удаление инфицированного шовного материала и последующая регулярная смена повязок, при необходимости – до наложения вторичных швов или до заживления раны вторичным натяжением. При своевременном адекватном хирургическом вмешательстве и лечении правильно подобранными препаратами для местного применения возможно локализовать гнойный очаг и избежать генерализации инфекционного процесса. При глубоких инфекциях, если они протекают по типу некротических, требуется срочное хирургическое вмешательство в необходимом объеме в сочетании с эмпирической антибиотикотерапией препаратами широкого спектра действия [73].

Анализ многолетнего хирургического опыта показал, что успешный результат лечения больного с наиболее тяжелой формой абдоминальной инфекции – пери-

тонитом – на 80% определяется эффективностью хирургической санации и лишь на 15-20% зависит от эффективной антибактериальной терапии [1]. Хирургическая операция – центральное звено лечебной программы при всех формах перитонита [59]. Суть его заключается в ликвидации источника перитонита, санации и адекватном дренировании брюшной полости.

В настоящее время в лечении тяжелых перитонитов перспективным считается использование методики терапии отрицательным давлением, позволяющей сохранить все преимущества лапаростомы по контролю источника перитонита и лишенной негативных последствий, связанных с контактом открытой брюшной полости с внешней средой. Это в свою очередь является профилактикой вторичной контаминации госпитальной микрофлорой, и, как следствие, — снижает риск образования кишечных свищей. Использование вакуумной системы обеспечивает эффективное удаление раневого отделяемого, снижает концентрацию микроорганизмов в брюшной полости, предотвращает образование острых язв [109, 117].

Новой вехой в развитии хирургии стало внедрение МИТ, которые имеют неоспоримые преимущества в лечении послеоперационных осложнений. Чрескожные МИТ во многих случаях являются методом выбора в лечении группы пациентов с осложненным послеоперационным течением. Пункция и, при необходимости, последующее дренирование под рентген- и ультразвуковым наведением помогают справиться с рядом ГСО и избежать повторного оперативного вмешательства. Неоспоримыми преимуществами МИТ являются их малая травматичность, низкая частота осложнений и летальность, более высокое качество жизни оперированных больных. Так, по данным Карпова О.Э. и соавт., осложнения при миниинвазивных вмешательствах составляли менее 1% от общего числа выполненных операций [5, 26].

Не заменяя, а лишь дополняя хирургическое лечение, адекватная АМТ способна предотвратить генерализацию инфекции, развитие различных ГСО и фатальной ПОН [1]. АМТ должна быть начата неотложно при диагностике инфекции, не дожидаясь результатов микробиологического исследования [1, 53, 65, 73]. Учитывая, что на диагностику возбудителя и его чувствительности уходит от 2-х

суток и более, стартовую терапию необходимо назначать эмпирически. Выбор адекватного антибиотика чрезвычайно сложен, зависит от множества факторов и часто делается хирургами вслепую. Неадекватная стартовая АМТ является одной из главных причин увеличения длительности госпитализации, расходов на лечение и повышения смертности от тяжелых инфекций [17, 19, 65]. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима АМТ должен быть обоснован с учетом условий возникновения инфекции (внебольничная или нозокомиальная), локализации инфекции, ее наиболее вероятных возбудителей, а также с учетом факторов риска наличия ПРВ [53]. При этом этиология ИСМП и уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам могут существенно различаться в разных стационарах и среди лечебных отделений одного стационара. Поэтому адекватно планировать эмпирическую АМТ ИСМП можно только исходя из локальных микробиологических данных о преобладающих возбудителях и их АБР. В то же время общие принципы и тактические вопросы диагностики и лечения ИСМП подробно изложены в национальных практических рекомендациях по нозокомиальной пневмонии, инфекциям кожи и мягких тканей, абдоминальным инфекциям, сепсису [1, 53, 65, 73].

Целесообразной является стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Это позволяет оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов, и изначально сделать выбор в сторону препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, что может улучшить результаты лечения. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут выступать факты проведения АМТ в течение предшествующих 3-6 месяцев, контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии [1, 65, 71]. Данный подход к повышению эффективности эмпирической АМТ является универсальным для любой инфекционной патологии.

АМТ проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. Критерии прекращения антибиотикотерапии в связи с отсутствием патогномичных признаков бактери-

альной инфекции установить сложно. Решение должно приниматься индивидуально на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей. В общем виде критерии достаточности АМТ могут сводиться к стойкой нормализации температуры тела, положительной динамике основных симптомов инфекции, отсутствию признаков ССВР, нормализации функции ЖКТ, положительной динамике основных лабораторных показателей, эрадикации возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшению количества бактерий в нестерильном локусе [53, 65, 73].

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка. Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл) или снижение этих показателей более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения АМТ [104, 111, 132, 167, 177]. Еще одним маркером септического процесса является пресепсин [20, 159]. Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции не могут служить безусловным обоснованием продолжения АМТ или ее замены [53, 73].

Обычные сроки АМТ хирургических инфекций различной локализации составляют от 5 до 7-8 дней, а при адекватно санированном очаге могут быть и меньше [53, 137, 172]. Более длительная АМТ нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции, но допустима при развитии инфекции, вызванной *S. aureus* с бактериемией, ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, сохраняющейся нейтропении, инфекции, вызванной поли- и экстремальнорезистентными микроорганизмами (целесообразно достижение их эрадикации с эпидемиологических позиций) [53, 73, 137, 172].

1.5. Стратегия рационального применения антибиотиков

Быстрый рост АБР в условиях ограниченного выбора новых АМП привел к пониманию того, что решение проблемы лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, связано в основном с разработкой и внедрением мер по сдерживанию АБР. В 2001г. ВОЗ опубликовала Глобальную стратегию по

сдерживанию устойчивости к АМП [9], которая была направлена на оптимизацию использования антибиотиков с целью ограничения АБР и обеспечения эффективности действия последних в будущем. В 2015г. ВОЗ был опубликован глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, в котором были определены стратегические цели [10]. В сентябре 2017г. распоряжением правительства РФ была утверждена Стратегия предупреждения распространения АБР на территории РФ на период до 2030г. [65]. Вышеуказанные документы указывают общий вектор направления по внедрению мер сдерживания АБР, но не содержат конкретных мероприятий по оптимизации использования АМП. В международных рекомендациях комплекс мер по оптимизации АМТ получил название «программа управления назначением антибиотиков» (antibiotic stewardship program – ASP) [161]. Анализ исследований, посвященных результатам использования ASP, демонстрирует противоречивые данные. В большинстве случаев подтверждается их положительное влияние как на уровень микробной резистентности в стационаре, так и на уровень расходов на АМП, однако во многих работах показано отсутствие положительного эффекта или даже ухудшение ситуации в связи с внедрением данных программ [100, 105, 107, 128, 163, 171].

В РФ одним из примеров ASP является Стратегия Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) [14, 18, 53, 65, 90]. Идеология этой программы базируется на том, что об ее эффективности судят не по общему числу инфекционных осложнений, а по числу осложнений, вызванных АБР возбудителями. В качестве универсального критерия эффективности назначения АМП выступает динамика распространенности полирезистентных, экстремально-резистентных и панрезистентных штаммов микроорганизмов [14, 185].

Одним из основных инструментов реализации СКАТ является создание протоколов ПАП и эмпирической АМТ, основанных на локальных микробиологических данных и составленных с учетом существующих национальных и международных рекомендаций [15, 17, 18]. Протоколы несут в себе цель формирование единой тактики принятия решений о назначении адекватной стартовой АМТ, так как от ее эффективности зависит исход лечения больных с инфекцией [27]. В

протоколах должны быть указаны дифференцированные схемы АМТ для инфекций разной локализации с учетом наличия у пациента факторов риска АБР микробиоты [17]. В связи с изменением уровня микробной резистентности протоколы эмпирической АМТ подлежат пересмотру каждые 6-12 месяцев [18, 53]. Протокол должен включать в себя данные локального микробиологического мониторинга ЛПУ за анализируемый период, в них должны быть четко прописаны действия врача перед назначением АМТ (стратификация риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза у пациента, взятие материала для микробиологического исследования), действия врача после получения результатов микробиологического исследования (деэскалация, эскалация, оптимизация АМТ и т. д.), ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении АМТ является обязательным, критерии оценки и сроки эффективности терапии и лечебная тактика при отсутствии эффекта АМТ, рекомендуемая длительность АМТ, критерии отмены АМП.

Во многих исследованиях было показано, что внедрение рекомендаций и протоколов эмпирической АМТ приводит к снижению уровня АБР наиболее значимых возбудителей ИСМП, улучшению клинических исходов и снижению летальности у больных с инфекцией, сокращению длительности госпитализации и стоимости лечения хирургических больных, уменьшению частоты осложнений и повторных госпитализаций [14, 15, 17, 18, 19, 30, 36, 46, 156].

В ряде исследований, проведенных Гусаровым В.Г. и соавт. в ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, показано, что использование протокола эмпирической АМТ привело к снижению селекции ПРВ в стационаре. Авторы пришли к выводу, что применение протокола эмпирической АМТ позволяет оптимизировать использование АМП путем снижения потребления антибиотиков, снижения затрат лечебного учреждения на закупку этой группы лекарственных средств без ущерба для качества лечения больных, в том числе с хирургической инфекцией [19, 27]. Внедрение системы мониторинга и управления АБР в многопрофильном стационаре позволяет качественно изменить этиологическую структуру инфекций, вызванных проблемными микроорганизмами [16].

Резюме

Проблема ГСО у оперированных больных колоректального профиля остается актуальной проблемой хирургии. Внедрение МИТ позволяет несколько уменьшить количество поверхностных ИОХВ, однако частота ГСО у данной категории больных остается на высоком уровне. Наиболее часто развиваются такие осложнения, как инфицирование послеоперационных ран и интраабдоминальные осложнения, последние чаще всего возникают в результате НА и представлены внутрибрюшными абсцессами и перитонитом. Нередко развиваются явления послеоперационной кишечной непроходимости различного генеза и экстраабдоминальные осложнения. Возникновение ГСО в колопроктологии нередко требует назначения АМП, изобретение которых спасло миллионы больных инфекцией. Однако, являясь одной из наиболее используемых групп лекарственных средств, антибиотики часто применяют нерационально. Распространенным примером нерационального использования АМП может служить необоснованное пролонгирование ПАП у оперированных больных колоректального профиля. Выбор же АМП нередко сводится к тому, что «имеется в наличии в отделении». Несмотря на рекомендованные ограничения длительности ПАП не более суток на практике можно столкнуться с необоснованным применением АМП в течении 5-7 и более дней. При этом нерациональное использование антибиотиков, помимо типичных осложнений АМТ, имеет еще одну негативную сторону – рост и распространение АБР микроорганизмов, что является серьезной угрозой не только для отдельно взятого стационара, но и в глобальном смысле для человечества. Сегодня уже не вызывают удивления внебольничные инфекции, в том числе при воспалительных заболеваниях толстой кишки, вызванные резистентными микроорганизмами. Приобретая резистентность микроорганизм становится «недостижим» для многих АМП и лечение такой инфекции представляет собой сложную задачу для адекватного подбора АМТ. Неадекватная АМТ в свою очередь еще больше ухудшает течение и прогноз заболевания, увеличивает стоимость лечения, замыкая порочный круг и ложась тяжелым бременем на плечи здравоохранения. Одновременно с этим наблюдается тенденция к снижению темпов появления на фармакологиче-

ском рынке новых эффективных АМП. Все это приводит к пониманию того, что проблема резистентных микроорганизмов должна решаться не ожиданием появления новых антибиотиков, а путем разумного применения имеющихся АМП и ограничения распространения АБР. Эти задачи решают программы рационального использования АМП, одним из основных компонентов которых являются протоколы ПАП и АМТ, основанные на локальных данных о АБР с учетом факторов риска у пациента.

В настоящее время целесообразность профилактического применения антибиотиков при хирургических операциях на толстой и прямой кишке не вызывает сомнения — в литературе дискутируются вопросы не о том, нужна ли ПАП, а о том, какой антибиотик и в каком режиме следует применять в том или ином случае с точки зрения максимальной клинической эффективности и фармакоэкономической обоснованности. В доступной литературе не удалось найти публикаций, в которых были бы убедительно продемонстрированы преимущества тех или иных схем ПАП у больных колопроктологического профиля. Авторы указывают на потребность в дальнейших исследованиях данного вопроса, при этом большинство исследователей сходится во мнении по максимальному ограничению применения антибиотиков с профилактической целью в послеоперационном периоде. В российских национальных рекомендациях подчеркивается, что ориентируясь на рекомендованные для использования при проведении ПАП средства, следует обязательно учитывать локальные данные о возбудителях раневых инфекций и их чувствительности к препаратам, чтобы своевременно вносить изменения в протоколы ПАП. Оптимальным временем проведения ПАП является введение АМП в течение 60 мин до кожного разреза. Назначение АМП с целью профилактики ИОХВ после завершения операции является неэффективным и нецелесообразным. Предпочтительным является внутривенное введение антибиотика, что обеспечивает его оптимальную концентрацию в сыворотке крови во время операции. Перспективным направлением является влияние на условно-патогенную микробиоту кишечника путем применения пероральных АМП с целью СДЖКТ. При этом следует отметить, что целью ПАП является профилактика

поверхностных ИОХВ. Она не предотвращает от развития таких осложнений, как НА, пневмония, инфекции кровотока и мочевых путей. Необоснованное длительное применение АМП с профилактической целью может пагубно влиять на макроорганизм, приводя к ряду побочных действий, наиболее грозным из которых является развитие CDI.

Проведение АМТ должно проводиться по деэскалационному принципу, согласно которому на первом этапе назначение эмпирической АМТ должно происходить с максимальным охватом всех потенциальных возбудителей определенной локализации с учетом факторов риска резистентной флоры и основываться на локальных микробиологических данных. Назначение адекватной стартовой АМТ является ключевым фактором для достижения положительного результата в лечении больных с ГСО. Доказано, что неадекватная эмпирическая АМТ приводит к увеличению риска неблагоприятного исхода у больных с ГСО. Для назначения адекватной эмпирической АМТ проводится стратификация больных по риску наличия резистентных микроорганизмов. После идентификации возбудителя с определением его чувствительности, при необходимости должна проводиться коррекция терапии (эскалация, деэскалация). Однако, учитывая повсеместный рост АБР и устойчивую тенденцию к снижению количества новых антибиотиков, эффективных в отношении проблемных возбудителей, назначение адекватной эмпирической АМТ становится трудноразрешимой задачей. Облегчает решение данной задачи наличие протоколов по эмпирической АМТ, основанных на локальных микробиологических данных. В протоколах по АМТ четко прописываются схемы и режимы использования АМП для каждой стратификационной группы в зависимости от локализации инфекции с указанием препаратов выбора и резерва, длительности терапии, действий врача при получении результатов микробиологического исследования, критериев оценки эффективности терапии и критериев отмены АМТ.

Учитывая, что при изучении зарубежной и отечественной литературы не было найдено сведений о влиянии локальных протоколов ПАП и АМТ на профилак-

тику и терапию ГСО у оперированных больных колопроктологического профиля, данный вопрос представляется чрезвычайно актуальным.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования: одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем.

Период исследования: Январь 2016 года – декабрь 2017 года. Исследование разделено на два периода: преинтервенционный (контрольная группа) с января 2016 по декабрь 2016 года и интервенционный период (основная группа) с января 2017 по декабрь 2017 года.

Место проведения исследования: отделение общей хирургии на 34 койки многопрофильного стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее - Пироговский центр).

2.2. Характер интервенции

В Пироговском центре с июля 2013г. начато поэтапное внедрение стратегии контроля антимикробной терапии (далее – стратегия) в многопрофильном хирургическом стационаре, которая направлена на ограничение распространения микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности к АМП. В рамках стратегии внедрен комплекс мероприятий, включающий формирование мультидисциплинарной команды специалистов, принимающих ключевые решения по применению АМП, систему инфекционного контроля, протоколы ПАП и эмпирической АМТ, проведение регулярных образовательных мероприятий с медицинским персоналом, внутренний аудит исполнения Протоколов с разбором клинических случаев и оценкой эффективности АМТ и ее осложнений.

Этап системного внедрения стратегии в отделении общей хирургии, в котором проведено исследование, начат в декабре 2016г. Был проведен согласительный семинар с участием главного врача стационара, команды клинических фармакологов, заведующего хирургическим отделением общей хирургии, врачей-хирургов, непосредственно участвующих в лечебном процессе у больных коло-

проктологического профиля. В ходе семинара были обсуждены варианты и принята схема проведения ПАП, достигнут консенсус в вопросе строгого соблюдения принципов рационального использования АМП в профилактике и лечении ГСО в хирургической колопроктологии.

Определен следующий комплекс мероприятий, составляющих стратегию в отделении общей хирургии с профилем колопроктологии (далее – отделение):

1. В состав мультидисциплинарной команды специалистов был включен врач-хирург, ответственный за контроль соблюдения в отделении противоэпидемических мероприятий, фиксацию ГСО, исполнение протоколов ПАП и эмпирической АМТ (далее – специалист-хирург). В его обязанности входило проведение селективной деконтаминации ЖКТ согласно Протоколу, утвержденному в Пироговском центре, отслеживание продолжительности проводимой ПАП, внутренний аудит содержания АМТ совместно с лечащими врачами в целях ограничения продолжительности необоснованного использования АМП с профилактической целью. С целью своевременного выявления и фиксации ГСО у больных после колоректальной хирургии специалистом-хирургом проводился ежедневный осмотр мест, потенциально опасных в отношении развития инфекционных осложнений: послеоперационных ран, мест установки центральных и периферических венозных катетеров, дренажей, уретральных катетеров. Во время ежедневных утренних обходов и конференций происходило обсуждение динамики течения послеоперационного периода. При подозрении на осложненное течение предпринимали ряд диагностических манипуляций. У больных после колоректальных операций в первую очередь исключали развитие ИОХВ, для чего выполняли ревизию послеоперационных ран и мест установки дренажей, при необходимости диагностический поиск дополняли лабораторными и инструментальными методами диагностики (УЗИ, рентгенография, лабораторный контроль, прокальцитонин, пресепсин, КТ с внутривенным усилением). При выявлении ГСО фиксировали в журнал учета инфекционных осложнений с незамедлительным проведением бактериологического исследования из подозреваемого очага инфекции и назначением эмпи-

рической АМТ согласно утвержденному протоколу. Целесообразность продолжения проводимой антибактериальной терапии ежедневно обсуждали во время утреннего обхода и конференции совместно с заведующим отделением, лечащими врачами. Решение об отмене или продолжении АМТ принимали, основываясь на совокупности параметров, включающих общее состояние пациента, температурную реакцию и динамику воспалительных маркеров (лейкоциты, прокальцитонин, пресепсин, СРБ, СОЭ). На 3 сутки после назначения АМП проводили контроль воспалительных маркеров с целью оценки эффективности проводимой АМТ, при положительной динамике антибиотикотерапия продолжалась, при отрицательной – привлекали на консультацию врача-клинического фармаколога для решения вопроса о необходимости коррекции проводимой терапии. По результатам бактериологического исследования из инфекционного очага при обнаружении чувствительных штаммов возбудителей при необходимости специалистом-хирургом проводилась деэскалация АМТ, при обнаружении резистентных штаммов – выполняли консультацию клинического фармаколога для коррекции АМТ. На 7 сутки после назначения АМП выполняли очередной контроль провоспалительных маркеров с целью решения вопроса о прекращении антибиотикотерапии. Специалист-хирург проводил регулярные разборы клинических случаев с оценкой адекватности и ошибок проводимой АМТ, образовательные мероприятия со средним и младшим медицинским персоналом по повышению осведомленности о принципах работы с осложненными больными и условиями соблюдения противоэпидемических мероприятий при работе с больными, контаминированными резистентными штаммами.

2. Система инфекционного контроля включала мероприятия, направленные на ограничение распространения микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности. Основные элементы:

- мероприятия, направленные на повышение приверженности гигиене рук, обеспечение доступности антисептических средств и средств защиты персонала (у входа в отделение, перевязочную, процедурный кабинет, палаты пациентов с инфекционными осложнениями), эффективная дезинфекция поверхностей в поме-

щениях, контактирующих с осложненными больными, с использованием современных антисептических средств необходимой концентрации.

– своевременное выявление и изоляция больных с ГСО от «чистых» пациентов. При выявлении АБР штаммов микроорганизмов с целью профилактики перекрестного инфицирования проводили контактную изоляцию пациента с введением ограничительного режима, включающего использование одноразовых средств защиты персонала (шапочка, маска, халат, перчатки) при каждой манипуляции с пациентом (осмотр, перевязка, мероприятия ухода и лечения). Пациенты с инфекционными осложнениями в тяжелом состоянии подлежали переводу в специализированное ОАРИТ, занимающееся лечением больных с осложненным течением послеоперационного периода, где продолжались соответствующие противоэпидемические мероприятия. При отсутствии необходимости в дальнейшем использовании выполняли максимально раннее удаление дренажей и катетеров.

3. С целью повышения осведомленности о проблемах рационального использования антибиотиков в хирургической колопроктологии проводили регулярные образовательные мероприятия с участием специалистов по нозокомиальным инфекциям, клинических фармакологов, врачей-хирургов, непосредственно участвующих в лечебном процессе больных колопроктологического профиля. В рамках образовательных семинаров рассматривали вопросы повышения эффективности назначения АМП у больных колопроктологического профиля, рационального проведения ПАП, возможные осложнения использования антибиотиков.

4. Одним из основных элементов оптимизации использования антибиотиков у больных колопроктологического профиля было внедрение протоколов ПАП и эмпирической АМТ, основанных на национальных и международных рекомендациях с учетом локальных микробиологических данных. Протоколы были оформлены в виде постеров и размещены на удобных для обзора местах в ординаторских. Протоколы были утверждены приказом первого заместителя генерального директора Пироговского центра «Об утверждении правил назначения антибиотиков в отделениях стационара».

Протокол ПАП был основан на национальных и международных клинических рекомендациях [52, 103] и содержал основные принципы использования антибиотиков в профилактических целях, в том числе в колоректальной хирургии, классификацию ран в зависимости от риска возникновения инфекционных осложнений (чистые, условно-чистые, загрязненные, грязные), рекомендации по выбору антибиотика и режиму дозирования, время и путь введения, необходимость повторного введения при продолжительности операции более периода полувыведения, ограничение продолжительности не более суток. Для определения необходимости проведения ПАП определяли индекс риска инфекционных осложнений в области операции (NNIS) (таблица 1). При индексе риска равном 0 ПАП не проводилась, при индексе риска более 0 рекомендовалось проведение ПАП.

Таблица 1

Индекс риска инфекционных осложнений в области операции (NNIS)

Показатели	Баллы
Контаминация	0 – чистые, условно-чистые; 1 – контаминированные, грязные;
Шкала ASA	0 – класс 0 - 1 по ASA; 1 – класс 2 - 3 по ASA;
Продолжительность операции	0 – менее 2-х часов; 1 – более 2-х часов;

Протокол ПАП в хирургической колопроктологии включал в себя комбинированное использование АМП: пероральное и парентеральное. С целью уменьшения бактериальной контаминации просвета кишечника проводилась СДЖКТ, выбор препаратов осуществлен с учетом минимального воздействия на нормальную микробиоту ЖКТ. Накануне операции больным проводили механическую очистку кишечника, после чего в качестве СДЖКТ энтерально применяли канамицин 1 г + эритромицин 1 г в 13-00, 14-00 и 22-00. Альтернативной схемой являлось энтеральное введение ципрофлоксацина 500 мг + метронидазола 2 г в 19-00 и 22-00 накануне операции. Парентеральная ПАП в хирургической колопроктологии включала в себя введение амоксициллина/клавулановой кислоты 1,2 г внутривенно за 30 минут до кожного разреза и каждые 8 часов в течение первых суток, при длительности операции более периода полувыведения АМП вводили повторную

дозу. Альтернативной схемой при непереносимости амоксициллина/клавулановой кислоты было использование левофлоксацина в дозировке 500 мг однократно до операции. ПАП не должна была продолжаться более 24 часов. Допускалось проведение пролонгированной ПАП более 24 часов при обосновании ее необходимости в медицинской документации пациента.

Протокол эмпирической АМТ составлен на основании локальных данных об АБР, с учетом национальных клинических рекомендаций [1, 53, 65, 73] и содержал сведения о выборе антибиотика в зависимости от локализации инфекции и наличия факторов риска резистентных микроорганизмов. Локальные данные об АБР получены из реестра микроорганизмов, выделенных из различных очагов инфекции, у пациентов, проходивших лечение в Пироговском центре с 2011г. по 2016г. Протокол эмпирической АМТ пересматривали каждые 12 месяцев в соответствии с новыми данными микробиологических исследований за рассматриваемый период. До 30 июля 2017г. действовала вторая редакция Протокола, основанная на анализе 1474 штаммов, полученных при первичных посевах из различных локусов у пациентов, находившихся на лечении в Пироговском центре с 01.01.2015г. по 30.11.2015г. С 1 июня 2017г. начала действовать третья редакция Протокола, основанная на анализе 1723 штаммов, полученных с 01.01.16г. по 21.12.16г. В третьей редакции использована новая система стратификации пациентов по риску наличия резистентных микроорганизмов. В зависимости от наличия факторов риска ПРВ все больные были разделены на 4 группы (таблица 2)

Таблица 2

**Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и
инвазивного кандидоза**

Факторы риска	1 тип	2 тип	3а тип	3б тип	4 тип
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска инвазивного кандидоза
Медицинская помощь	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью или госпитализация в последние 3 месяца без проведения инвазивных процедур	Длительность нахождения в стационаре (вне ОРИТ) < 7 дней, отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты 3б типа с лихорадкой >38,0°C более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной АМТ и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1) Распространённая (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2) Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
АМТ > 1 суток	Не было АМТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АМТ (в последние 90 дней)	Не получал АМТ или ПАП профилактики > 24 часов	Предшествующая АМТ	• в/в катетер; • лапаротомия; • полное парентеральное питание; • применение ГКС или иммуносупрессантов.
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой коморбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	нет	Факторы риска MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные возбудители	нет	продуценты БЛРС	продуценты БЛРС	продуценты БЛРС, карбапенемаз, MRSA, НФГОБ	Те же бактерии (3б тип) + <i>Candida spp.</i>

Примечание: ПРВ – полирезистентные возбудители, БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, АМТ – антимикробная тера-

пия, ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика, MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*, НФГОВ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Пациенты I типа не имели факторов риска наличия резистентных возбудителей, II и IIIa предполагал риск инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС. У пациентов IIIb типа к риску инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами, присоединялась вероятность развития инфекций, вызванных НФГОВ, а также риск MRSA. Пациенты IV типа наряду с вероятностью развития резистентных инфекций, присущих IIIb типу, имели риск инвазивного кандидоза. Для каждого типа пациентов в зависимости от локализации инфекции были определены пять доминирующих возбудителей с определением их чувствительности к антибиотикам. В схему включали АМП, чувствительность к которым составляла $\geq 80\%$. Каждый стратификационный тип содержал рекомендации по схеме выбора и альтернативной схеме, которая могла быть использована при наличии аллергических реакций на препараты основной схемы. Протокол по АМТ включал рекомендации по дозированию, кратности и пути введения.

Показанием для назначения эмпирической АМТ являлась документированная инфекция. Для установления диагноза инфекции использовали диагностические критерии стандартного определения случаев ИСМП, приведенные в национальных рекомендациях [1, 3, 40, 55, 73, 87]. При постановке инфекционного диагноза проводили стратификацию риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза. Выполняли обязательное бактериологическое исследование из 2-х локусов (очага инфекции и крови из периферической вены), после чего назначали эмпирическую АМТ в зависимости от локализации инфекции согласно протоколу. Пример протокола АМТ интраабдоминальной инфекции приведен в таблице 3.

Таблица 3

Протокол эмпирической АМТ по интраабдоминальной инфекции

Общая структура возбудителей интраабдоминальной инфекции (n=120)		
Наиболее распространенные возбудители	Частота, %	% штаммов, чувствительных к антибиотикам
<i>Escherichia coli</i> (n = 27) ESBL 44,4%	22,5	Колистиметат натрия =Дорипенем=Меропенем=Имипенем - 100%; Эртапенем=Гентамицин=Тигециклин - 96,3%; Амикацин - 88,9%; Цефоперазон/сульбактам - 81,5%; ФХ - 76,9%; Моксифлоксацин - 66,7%; Амоксициллин/клавуланат - 60%; ЦС III-IV - 55,6%; Пиперацillin/тазобактам - 53,8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 24) ESBL 70,8%, CR 33,3%	20,0	Колистиметат натрия - 100%; Дорипенем=Меропенем=Гентамицин - 79,2%; Имипенем - 75%; Эртапенем - 66,7%; Цефоперазон/сульбактам - 52,2%; Амикацин=Тигециклин - 50%; ФХ - 45,8%; Пиперацillin/тазобактам - 45,5%; ЦС III - 29,2%; Амоксициллин/клавуланат - 26,1%
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 10)	8,3	Ампициллин=Ванкомицин=Линезолид - 100%, Эритромицин=ФХ - 80%
<i>Candida albicans</i> n = (8)	6,6	
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 8) MRSA 12,5%	6,6	Ванкомицин=Линезолид=Тигециклин=ФХ - 100%; Оксацillin= 87,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 7) CR 14,3%	5,8	Колистиметат натрия=Дорипенем=Меропенем=Амикацин=Гентамицин=Цефепим=ФХ=100%; Имипенем=Цефоперазон/сульбактам - 85,7%; Пиперацillin/тазобактам - 57,1%; Цефтазидим - 33,3%
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 7)	5,8	Линезолид=Ванкомицин - 100%; ФХ - 71,4%; Ампициллин - 0%
Стратификация пациентов по риску наличие резистентных возбудителей		
I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
Взятие биоматериала для бактериологического исследования		
Эмпирическая АМТ		
Выбор: Ципрофлоксацин + Метронидазол Альтернативный: Цефоперазон/сульбактам + Метронидазол	Выбор: Эртапенем + Ванкомицин Альтернативный: Тигециклин	Выбор: Дорипенем + Линезолид + Флуконазол Альтернативный: Тигецикли + Гентамицин + Флуконазол

Примечание: ESBL – Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Бета-лактамазы расширенного спектра), CR – карбапенем-резистентный штамм, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины, MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Метициллин/оксациллин-резистентный золотистый стафилококк).

Об эффективности проводимой АМТ судили по динамике температуры тела, ЧСС, АД, ЧДД, нормализации нервно-психического статуса и восстановлению диуреза, нормализации работы ЖКТ и появлению чувства голода, уменьшению

местных симптомов воспаления и снижению септических показателей (лейкоцитоза, прокальцитонина, пресепсина). Оценку эффективности проводили на 3 и 7 сутки. При отсутствии улучшений в течении 3-4 дней необходимо было исключить наличие недренированного очага инфекции, оценить микробиологическое исследование на предмет резистентности к проводимой АМТ, рассмотреть возможность небактериальной инфекции (грибковой, вирусной), исключить неинфекционный генез воспалительных изменений. Критериями отмены АМТ были: адекватная санация очага хирургической инфекции, улучшение состояния пациента, температура тела не выше 37,0-37,2⁰С, снижение в динамике маркеров воспаления. Уровни прокальцитонина и пресепсина, используемые для принятия решения о назначении или отмене АМП приведены в таблице 4.

Таблица 4

Значения прокальцитонина при назначении или отмене АМТ

Уровень прокальцитонина	<0,25 мкг/л	<0,5 мкг/л	≥0,5 мкг/л	> 1 мкг/л
Рекомендации по назначению	настоятельно не рекомендуется	не рекомендуется	рекомендуется	настоятельно рекомендуется
Рекомендации по отмене	настоятельно рекомендуется	рекомендуется	не рекомендуется	настоятельно не рекомендуется

При значении прокальцитонина меньше 0,5 мкг/л не рекомендуется применение АМП, значение выше 0,5 мкг/л говорило в пользу назначения или продолжения антибиотикотерапии. Значения пресепсина, свидетельствующие о наличии или отсутствии инфекционного очага представлены в таблице 5.

Таблица 5

Динамика пресепсина на фоне инфекционного процесса

Уровень пресепсина	<300 пг/мл	300-600 пг/мл	> 600 пг/мл	> 1100 пг/мл
Интерпретация	отсутствие инфекции	локальная инфекция	тяжелая инфекция/сепсис	септический шок

При отсутствии инфекции уровень пресепсина ниже <300 пг/мл, значения пресепсина в промежутке 300-600 пг/мл могли свидетельствовать о наличии локальной инфекции, назначение или отмена АМТ должны были решаться индивидуально в каждом конкретном случае с учетом совокупности клинико-лабораторной картины. При значении пресепсина выше 600 пг/мл было целесообразно назначение/продолжение АМТ.

При оценке изменений АБР ключевую роль выделяли микроорганизмам группы ESKAPE:

Enterococcus faecium VR – ванкомицин-резистентный *E. faecium*;

Staphylococcus spp. MR – метициллин-резистентный стафилококк;

Klebsiella pneumoniae CP+ – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы;

Acinetobacter baumannii/hemolyticus MDR – *A. baumannii/hemolyticus*, обладающий множественной резистентностью к антибиотикам;

Pseudomonas aeruginosa MDR – *P. aeruginosa*, обладающая множественной резистентностью к антибиотикам;

Enterobacteriaceae ESBL+ – грамотрицательные энтеробактерии (в первую очередь *K. pneumoniae* и *E. coli*), продуцирующие БЛРС.

Об эффективности внедрения стратегии в отношении профилактики и лечения ГСО в хирургической колопроктологии судили по следующим критериям:

1. Частота и этиология инфекционных осложнений.
2. Частота и структура повторных оперативных вмешательств.
3. Продолжительность ПАП и эмпирической АМТ.
4. Общее потребление антибиотиков.
5. Частота использования монотерапии и комбинированной АМТ.
6. Соответствие схем ПАП и эмпирической АМТ протоколам.
7. Совпадение проводимой АМТ и чувствительности возбудителей инфекции по результатам микробиологического исследования.
8. Частота деэскалации АМТ.
9. Длительность госпитализации и послеоперационный койко-день.
10. Летальность.

11. АБР возбудителей ГСО, в частности потенциальных возбудителей группы ESKAPE.

2.3. Клиническая характеристика больных

С целью формирования групп исследования были сформированы соответствующие критерии включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты обоего пола, которым выполнялись оперативные вмешательства на толстой и прямой кишке в плановом и экстренном порядке.
2. Возраст 18 лет и старше

Критерии исключения из исследования:

1. Незавершенный клинический случай в случае перевода пациента в другое лечебно-профилактическое учреждение.

Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

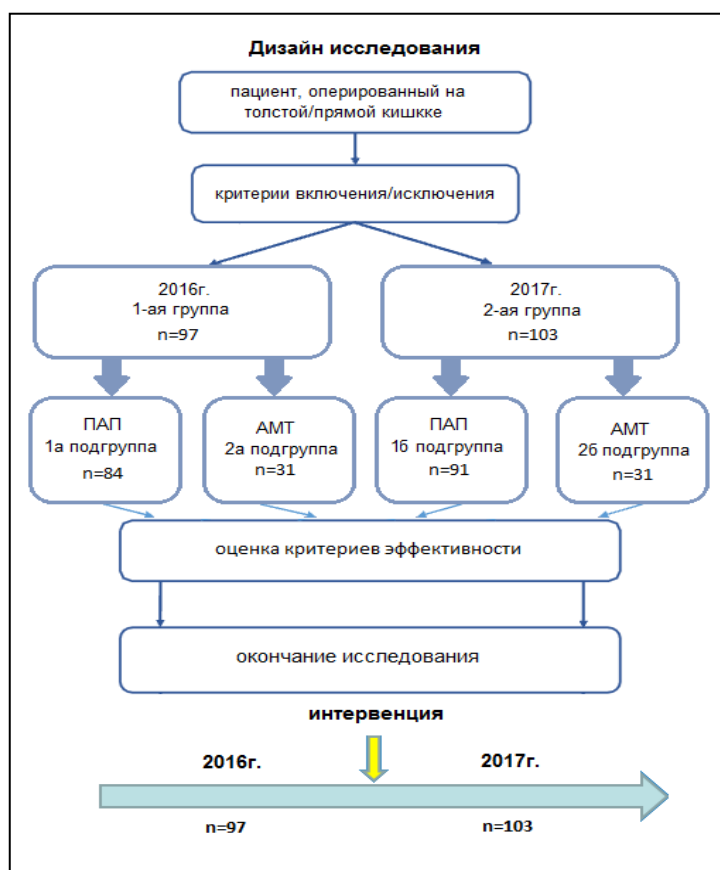


Рисунок 1. Схема проведения исследования и набора групп пациентов.

В настоящее исследование включены 200 пациентов, которым в Пироговском центре были выполнены оперативные вмешательства на толстой и прямой кишке

по поводу различных заболеваний в 2016-2017г. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: 2016г. - контрольная (1-ая группа), 2017г. - основная (2-ая группа). Из анализа результатов исследования были исключены по 1 пациенту из каждой группы ввиду перевода в другой стационар. В каждой группе сформированы две подгруппы больных. В подгруппу 1а и 2а вошли больные, которым проводилась ПАП. В подгруппу 1б и 2б вошли пациенты с инфекционными осложнениями, требующими проведения АМТ.

В таблице 6 представлены основные данные пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке, распределение больных по срочности и способу выполнения операции и характеру основной нозологии.

Таблица 6

Общая характеристика больных и выполненных хирургических вмешательств

Показатели		Группа		p
		Контрольная (1) (n=97)	Основная (2) (n=103)	
Медиана возраста (Q1-Q3)		64 (55-72)	63 (54,5-70)	0,762
Пол, абс, (%)	Мужчины	47 (48,5)	73 (70,8)	0,001
	Женщины	50 (51,5)	30 (29,1)	
Вид оперативных вмешательств, абс., %	Открытые	40 (41,2)	32 (31,1)	0,143
	Лапароскопически-ассистированные	56 (57,8)	66 (64,1)	0,386
	Робот-ассистированные	1 (1,0)	5 (4,8)	0,213
Срочность выполнения оперативных вмешательств, абс., %	Экстренные	8 (8,3)	9 (8,7)	0,999
	Плановые	89 (91,7)	94 (91,3)	
Характер основной нозологии, абс, (%)	Колоректальный рак	67 (69,1)	83 (80,6)	0,727
	Кишечные стомы	13 (13,4)	12 (11,6)	0,831
	Дивертикулярная болезнь	8 (8,2)	6 (5,9)	0,585
	Эндометриоз	3 (3,1)	0 (0)	0,112
	Прочие	6 (6,2)	2 (1,9)	0,160

В контрольную группу вошли 97 пациентов, оперированных в 2016г., медиана возраста составила 64 (55-72) года, в основную группу включены 103 пациента,

оперированных в 2017г., медиана возраста 63 (54,5-70) года. Большая часть больных в обеих группах оперированы с использованием лапароскопических методик (57,8% (1) и 64,1% (2), $p=0,386$), чуть менее часто применены открытые технологии вмешательств (41,2% (1) и 31,1% (2), $p=0,143$), в единичных случаях выполнены робот-ассистированные операции (1,0% (1) и 4,8% (2), $p=0,213$). Основной нозологией, требовавшей выполнение оперативных вмешательства, был колоректальный рак (69,1% (1) и 80,6% (2), $p=0,727$), реже поводом для проведения операции была дивертикулярная болезнь, наличие функционирующих кишечных стом, эндометриоз и другие заболевания. Большая часть больных оперированы в плановом порядке (91,7% и 91,3%, $p=0,999$). Статистически значимых различий между группами 1 и 2 по возрасту, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства выявлено не было. Имели место значимые различия между группами исследования по половому составу, однако с учетом методологии исследования у врачей, принимавших участие в отборе и лечении пациентов, не было возможности влиять на данный показатель, кроме того, указанные различия не оказали существенного воздействия на основные результаты исследования.

Распределение пациентов в группах исследования по наличию сопутствующей нозологии приведено в таблице 7.

Таблица 7

Распределение пациентов по наличию сопутствующей патологии

Характер сопутствующей нозологии, n (%)	Группа		p
	Контрольная (1) (n=97)	Основная (2) (n=103)	
Гипертоническая болезнь	44 (45,4)	50 (48,5)	0,673
Хроническая сердечная недостаточность	26 (28,8)	30 (29,1)	0,754
Хронические заболевания ЖКТ	37 (38,1)	47 (45,6)	0,317
Сахарный диабет	13 (13,4)	7 (6,8)	0,158
Анемия	12 (12,4)	10 (9,7)	0,653
Хронические обструктивные заболевания легких	2 (2,1)	5 (4,8)	0,446
Гипо/гипертиреоз	3 (3,1)	2 (1,9)	0,675
Хроническая болезнь почек	3 (3,1)	5 (4,8)	0,722
Хроническая венозная недостаточность	7 (7,2)	7 (6,8)	0,999
Ожирение 2-3 степени	4 (4,1)	5 (4,8)	0,999

Наиболее частой сопутствующей патологией в обеих группах была гипертоническая болезнь (45,4% и 48,5% в группах 1 и 2, соответственно, $p=0,673$). В целом группы были сопоставимы по характеру и тяжести сопутствующей патологии.

Распределение пациентов по объему и виду выполненных оперативных вмешательств представлено в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Вид операции	Контрольная (1) группа n=97				Основная (2) группа n=103				p
	О	Л/а	Р/а	Итого	О	Л/а	Р/а	Итого	
Правосторонняя гемиколэктомия	4 (4,1)	22 (22,7)	-	26 (26,8)	7 (6,8)	13 (12,6)	-	20 (19,4)	0,242
Левосторонняя гемиколэктомия	2 (2,1)	4 (4,1)	-	6 (6,2)	3 (2,9)	5 (4,9)	-	8 (7,8)	0,784
Резекция поперечной ободочной кишки	1 (1,0)	1 (1,0)	-	2 (2,1)	-	1 (1,0)	-	1 (1,0)	0,612
Резекция сигмовидной кишки	3 (3,1)	11 (11,3)	-	14 (14,4)	3 (2,9)	9 (8,7)	2 (1,9)	14 (13,5)	0,999
Обструктивная резекция толстой кишки	6 (6,2)	5 (5,1)	-	11 (11,3)	9 (8,7)	10 (9,7)	-	19 (18,4)	0,172
Передняя резекция прямой кишки	3 (3,1)	4 (4,1)	-	7 (7,2)	-	7 (6,8)	-	7 (6,8)	0,999
Низкая передняя резекция прямой кишки	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (1,0)	6 (6,2)	-	6 (5,9)	2 (1,9)	8 (7,8)	0,784
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	5 (5,1)	2 (2,1)	-	7 (7,2)	2 (1,9)	5 (4,9)	1 (1,0)	8 (7,8)	0,999
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	-	2 (2,1)	-	2 (2,1)	-	4 (3,9)	-	4 (3,9)	0,684
Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке	15 (15,5)	1 (1,0)	-	16 (16,5)	8 (7,8)	6 (5,8)	-	14 (13,6)	0,693
Итого	40 (41,2)	56 (57,8)	1 (1,0)	97 (100)	32 (31,1)	66 (64,1)	5 (4,8)	103 (100)	

Примечание: О – открытая операция, Л/а – лапароскопически-ассистированная операция, Р/а – робот-ассистированная операция.

Чаще всего пациентам в исследуемых группах выполняли правостороннюю гемиколэктомию (26 (26,8%) в группе 1 и 20 (19,4%) в группе 2, $p=0,242$), большая часть из них выполнена лапароскопически-ассистированным способом. Все операции на правой половине толстой кишки завершились формированием пер-

вичного анастомоза. При операциях на левой половине толстой кишки выполнено 11 (11,3%) обструктивных резекций толстой кишки в группе 1 и 19 (18,4%) в группе 2, $p=0,172$, при этом частота выполнения данных операций открытым и лапароскопическим способом была сопоставимой. Значительную долю занимали реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке с ликвидацией стом и формированием толстокишечных анастомозов (16 (16,5%) в группе 1 и 14 (13,6%) в группе 2, $p=0,693$), частота выполнения операций этого типа лапароскопическим способом возросла в основной группе с 1 (1%) до 6 (5,8%), $p=0,693$.

В обеих группах выполнено по 7 (7,2% (1) и 6,8% (2), ($p=0,999$) передних резекций прямой кишки, 6 (6,2%) в группе 1 и 7 (7,8%) в группе 2 ($p=0,784$) низких передних резекций прямой кишки, 7 (7,2%) в группе 1 и 8 (7,8%) в группе 2 брюшно-анальных резекций ($p=0,999$), 2 (2,1%) в группе 1 и 4 (3,9%) в группе 2 брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки ($p=0,684$). В целом исследуемые группы были сопоставимы по характеру выполненных оперативных вмешательств. Дополнительная характеристика операций на прямой кишке в зависимости от способа завершения (формирование анастомоза, выведение стомы) приведена в таблице 9.

Таблица 9

Характеристика операций на прямой кишке в зависимости от способа завершения

Операции	Контрольная (1) группа (n=22)			Основная (2) группа (n=27)			p
	КРА	ПС	КС	КРА	ПС	КС	
Передняя резекция прямой кишки, n=14	6 (27,3)	-	1(4,5)	6 (22,2)	-	1 (3,7)	0,999
Низкая передняя резекция прямой кишки, n=14	6 (27,3)	3 (13,6)	-	8 (29,6)	3 (11,1)	-	0,209
Брюшно-анальная резекция прямой кишки, n=15	3 (13,6)		4 (18,2)	3 (11,1)		5 (18,5)	0,999
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, n=6	-	-	2 (9,1)	-	-	4 (14,8)	-
Итого, n=49	15 (68,2)	-	7 (31,8)	17 (63,0)	-	10 (37,0)	0,769

Примечание: КРА – колоректальный анастомоз, ПС – превентивная стома, КС – концевая стома.

При выполнении передней резекции прямой кишки в 1 случае из каждой группы операция заканчивалась формированием концевой колостомы. В случае низкой передней резекции прямой кишки почти в половине случаев выводили превентивную стому – по 3 случая в каждой группе (13,6% (1) и 11,1% (2), $p=0,209$). Вид стомы (илеостома, колостома) выбирали индивидуально в зависимости от конкретного случая. Предпочтение отдавали формированию колостом. Большая часть брюшно-анальных резекций прямой кишки закончилась формированием концевой колостомы (4 и 5 в группах 1 и 2 соответственно, $p=0,999$).

Таким образом были сформированы две группы, которые были сопоставимы по возрасту, характеру основной патологии, тяжести сопутствующей патологии, виду, срочности и объему выполненных оперативных вмешательств.

2.4. Методы обследования пациентов

Всем больным, оперированным в плановом порядке, выполнено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Предоперационное обследование начинали со сбора жалоб, анамнеза заболевания и жизни, определения наличия сопутствующей патологии, отягощенной наследственности, оценки нутритивного статуса больного, тщательного физикального осмотра пациента, включающего пальцевое ректальное исследование. Выполняли исследование общего анализа крови и мочи, развернутого биохимического анализа крови, коагулограммы, группы-крови, резус-фактора и определения антиэритроцитарных антигенов, госпитального комплекса (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис). При наличии онкопатологии выполняли исследование крови на онкомаркеры СА 19-9 и раково-эмбриональный антиген. Для выявления синхронных опухолей и исключения сопутствующих заболеваний ЖКТ выполняли эзофагогастродуоденоскопию. После предварительной механической подготовки толстой кишки препаратами полиэтиленгликоля выполняли тотальную колоноскопию с осмотром терминального отдела тонкой кишки. В случае необходимости применяли современные технологии эндоскопической визуализации (увеличительная эндоскопия, узкоспектральная

визуализация (NBI), хромоэндоскопия, флуоресцентная диагностика). В случае наличия злокачественной патологии колоноскопию дополняли обязательным взятием биопсийного материала с последующим выполнением гистологического исследования. При ранних формах колоректального рака для уточнения стадийности и определения тактики лечения эндоскопию проводили в сочетании с ультразвукографическим исследованием. Всем пациентам выполняли электрокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, которое дополнялось выполнением компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием. Патология прямой кишки в обязательном порядке требовала выполнения магнитно-резонансной томографии органов малого таза, позволяющей оценить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухоли и состояние региональных лимфатических узлов. При доброкачественном характере заболевания исследование грудной клетки ограничивали рентгенографией, злокачественный характер заболевания требовал выполнения КТ органов грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования. Для уточнения функционального статуса пациента по показаниям выполняли эхокардиографию, холтеровское мониторирование и сцинтиграфию миокарда, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, проводили консультации смежными специалистами (терапевт, кардиолог, невролог, эндокринолог). При подозрении на наличие отдаленных вторичных изменений по показаниям выполняли КТ головного мозга, остеосцинтиграфию, позитронную эмиссионную томографию. Стадирование новообразований выполняли с помощью классификации TNM, 7-ой редакции, 2010 г. [92]. С целью минимизации длительности предоперационного нахождения пациентов в стационаре обследование, по возможности, проводили в амбулаторном порядке.

Пациенты, оперированные в экстренном порядке, были обследованы в объеме, соответствующем клиническому минимуму для патологии, потребовавшей выполнения оперативного вмешательства [31, 32, 42].

В послеоперационном периоде с целью раннего выявления инфекционных осложнений проводили лабораторный мониторинг общего анализа крови, септических показателей (прокальцитонин, пресепсин), регулярный ультразвуковой контроль, при необходимости выполняли исследования мочи, биохимического анализа крови, гемостазиограммы. При подозрении на осложненное течение послеоперационного периода выполняли КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием. При подозрениях на наличие НА или развитие кишечного кровотечения в послеоперационном периоде проводили колоноскопию.

При выявлении инфекционного очага в обязательном порядке выполняли бактериологическое исследование материала из очага инфекции, дополненное трехкратным посевом крови из периферических вен с интервалом в 30 минут. Доставку биологического материала (в том числе раневого отделяемого) производили в одноразовых пластиковых пробирках фирмы Soran (Италия) с жидкой транспортной средой, позволяющей сохранять жизнеспособность возбудителей до 72 часов, либо в одноразовых пластиковых пробирках с гелевой транспортной средой (МинниМед, Россия), позволяющей сохранять жизнеспособность возбудителей до 48 часов. Сбор мочи для бактериологического исследования производили в одноразовые пластиковые пробирки фирмы Soran UriSwab (Италия) с губкой, пропитанной консервирующим раствором, позволяющим сохранять жизнеспособность возбудителей до 72 часов, либо в одноразовые стерильные полипропиленовые контейнеры с завинчивающейся крышкой. Прочие виды исследуемого биоматериала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) доставляли в лабораторию в стерильных одноразовых полипропиленовых контейнерах с завинчивающейся крышкой с соблюдением сроков и правил доставки биоматериала.

Все изоляты были идентифицированы до вида с помощью метода время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы VITEC MS (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности проводили диско-диффузионным методом с использованием среды Мюллер-Хинтона (bioMérieux, Франция) и дисков с антибиотиками (BioRad, Франция) с последую-

щим чтением на анализаторе автоматического чтения антибиотикограмм "АДАЖИО" (BioRad, Франция), методом градиентной диффузии с помощью E-test (bioMerieux, Франция) и методом пограничных концентраций на анализаторе VITEK2Compact30 (bioMerieux, Франция). Для интерпретации полученных результатов использовали клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия-2015-02 [41].

2.5. Методология оперативного вмешательства

Объем оперативного вмешательства определяли в зависимости от характера основной нозологии и локализации патологического процесса. При злокачественных заболеваниях оперативные вмешательства выполняли с соблюдением принципов абластики и антиабластики. При определении объема оперативного вмешательства придерживались национальных и европейских клинических рекомендации по лечению колоректального рака [31, 32, 50, 51, 129]. По показаниям проводили неoadъювантную химиолучевую терапию. При отсутствии противопоказаний (наличие тяжелой соматической патологии, перенесенные лапаротомные оперативные вмешательства в анамнезе, местно-распространенный процесс) приоритетно рассматривали лапароскопический доступ. Новообразования с соответствующим отделом кишечника удалялись единым блоком с брыжейкой, включающей зоны регионарного лимфооттока. Диссекцию проводили в соответствующих эмбриональных слоях для максимального сохранения целостности фасциальных футляров.

При выполнении оперативных вмешательств использовали высокоэнергетические хирургические инструменты. При открытых операциях чаще всего использовали монополярную коагуляцию и биполярный электрохирургический инструмент Enseal (Ethicon Endosurgery, США), лигирование сосудов производили ручным шовным способом. При лапароскопических операциях пользовались монополярной коагуляцией дополненной ультразвуковым скальпелем Harmonic (Ethicon Endosurgery, США), реже – биполярным электрохирургическим инструментом Ligasure (Valleylab, США), лигирование сосудов производили после наложения клипс Hem-o-lock.

Во время хирургического вмешательства соблюдали правила асептики и антисептики. Вход в операционную и проведение операции осуществляли в одноразовом хирургическом костюме и сменной обуви. Обработку рук выполняли современными растворами антисептиков с концентрацией спиртов не менее 70%. После обработки кожи растворами антисептиков на операционное поле накладывали стерильную адгезивную операционную пленку. Операционное поле обрабатывали растворами антисептиков перед разрезом кожи, до и после формирования анастомоза, перед ушиванием послеоперационных ран. После вскрытия просвета кишки обрабатывали 1% водным раствором йода. После формирования анастомоза производили смену перчаток у операционной бригады (хирургов и операционной сестры).

При расположении опухолей в правой половине ободочной кишки, печеночном изгибе и проксимальной трети поперечной ободочной кишки выполняли правостороннюю гемиколэктомию с обязательной перевязкой у основания *a. ileocolica* и *a. colica dextra*. При локализации новообразований в области печеночного изгиба или проксимальной трети поперечной ободочной кишки *a. colica media* лигировали у основания, в остальных случаях ограничивались перевязкой ее правой ветви. Расположение опухоли в средней трети ободочной кишки требовало индивидуального подхода с учетом возраста, тяжести сопутствующей патологии, распространенности процесса. Допускалось выполнение резекции поперечной ободочной кишки, либо выполнение субтотальной колэктомии. Локализация опухоли в дистальной трети поперечной ободочной кишки, селезеночном изгибе, нисходящей ободочной кишке, проксимальной трети сигмовидной кишки требовала выполнения левосторонней гемиколэктомии с лигированием *a. colica sinistra* и левой ветви *a. colica media*. При расположении опухолей в дистальной трети поперечной ободочной кишки и селезеночном изгибе ободочной кишки выполняли лигирование *a. colica media* у основания. При расположении опухоли в средней и дистальной трети сигмовидной кишки выполняли резекцию сигмовидной кишки. В случае лапароскопических операций мобилизацию проводили в медиально-латеральном направлении. Первоначально осуществляли скелетизацию и пересе-

чение магистральных сосудов (*a. ileocolica*, *a. colica dextra*, *a.colica media*, *a. mesenterica inferior*) с удалением прилежащей жировой клетчатки и лимфатических узлов. Далее выполняли мобилизацию кишки с брыжейкой в латеральном направлении в эмбриональном слое между фасцией Тольдта и фасцией Герота с максимальным сохранением целостности мезоколической фасции (мезоколонэктомия). Пересечение кишки происходило на расстоянии не менее 10 см от верхнего и нижнего краев опухоли, при правосторонней локализации удаляли терминальный отдел подвздошной кишки на расстоянии 10-15 см. Удаление единого блока, состоящего из резецированной части кишки с опухолью и мезоколической клетчаткой осуществляли через минилапаротомический разрез в околопупочной области длиной до 10-12 см. При открытом способе выполнения оперативного вмешательства первым этапом производили рассечение париетальной брюшины латерального канала с последующей латерально-медиальной мобилизацией ободочной кишки, мезоколонэктомией. Вторым этапом выполняли скелетизацию и пересечение соответствующих магистральных сосудов с лимфодиссекцией у их основания. При операциях на правой половине толстой кишки чаще всего использовали экстракорпоральное восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта. Анастомоз формировали ручным способом или с помощью линейных сшивающих аппаратов. При операциях на левой половине толстой кишки чаще всего использовали циркулярные сшивающие аппараты.

При раке прямой кишки в зависимости от локализации проводили переднюю резекцию, низкую переднюю резекцию, брюшно-анальную резекцию прямой кишки. При возможности сохранения *a. colica sinistra*, лигирование *a. mesenterica inferior* выполняли непосредственно под местом ее отхождения. Мобилизацию прямой кишки вне зависимости от способа выполнения оперативного вмешательства (открыто, лапароскопически или робот-ассистированно) производили острым и тупым путем в эмбриональном слое между пресакральной и мезоректальной фасцией с максимальным сохранением целостности последней. Проксимальная граница резекции располагалась на 10-15 см от верхнего края опухоли. Дистальную границу определяли в зависимости от локализации опухоли. При опухолях

верхнеампулярного отдела прямой кишки допускалось выполнение частичной мезоректумэктомии с отступом не менее 2 см от нижнего края опухоли по кишечной стенке и на 5 см по мезоректальной клетчатке. Локализация опухоли ниже 10 см от края ануса требовала выполнения тотальной мезоректумэктомии. Колоректальный анастомоз формировали с использованием циркулярных сшивающих аппаратов. При наличии противопоказаний к формированию первичного анастомоза выполняли операцию Гартмана. В случаях низкого расположения опухоли, когда требовалось выполнение тотальной мезоректумэктомии, допускалось формирование превентивной колостомы. Пациентам, с подтвержденным по данным магнитно-резонансной томографии врастанием опухолей в мышцы тазового дна, выполняли брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

У пациентов с кишечной опухолевой непроходимостью при технической возможности выполняли эндоскопическое стентирование зоны локального опухолевого сужения с последующим разрешением кишечной непроходимости и выполнением оперативного вмешательства в плановом порядке. При кишечных кровотечениях также на первом этапе предпринимали эндоскопические способы достижения гемостаза. При неэффективности МИТ разрешения кишечной непроходимости, остановки кишечных кровотечений или при развитии перфорации кишки операции выполняли в экстренном или срочном порядке. При этом объеме оперативного вмешательства, выполненного в экстренном и плановом порядке, при колоректальном раке не различался. При локализации патологического процесса в правых отделах ободочной кишки операцию заканчивали формированием первичного анастомоза. При экстренных операциях в случае локализации этиологического очага в левой половине ободочной кишки и прямой кишки чаще всего выполняли операцию Гартмана. В случаях, когда допустимо было наложение первичного анастомоза, формировали превентивную проксимальную кишечную стому.

После операции больного транспортировали в отделение реанимации и интенсивной терапии. На следующий день при гладком течении послеоперационного периода больного переводили в хирургическое отделение, начинали раннюю ак-

тивизацию. С целью профилактики гиповентиляции легких и последующего присоединения инфекционных осложнений проводили дыхательную гимнастику. Длительность наличия катетеров определяли индивидуально в каждом клиническом случае, однако придерживались тенденции к максимально раннему их удалению. Уретральный катетер удаляли в большинстве случаев на 2-е сутки после операции. При необходимости в парентеральном введении препаратов периферические венозные катетеры использовали до 72-х часов, центральные венозные катетеры до 14 дней. При осложненном течении раннего послеоперационного периода, требующем продолжительного нахождения в отделении реанимации, больного переводили в специализированное ОАРИТ.

2.6. Диагностика и лечение гнойно-септических осложнений

С целью своевременного выявления и лечения ГСО проводили ежедневный мониторинг локусов, потенциально опасных в плане развития инфекционных осложнений. Диагноз ИСМП выставляли согласно критериям, приведённым в национальных клинических рекомендациях [1, 3, 40, 56, 73, 87]. При диагностике инфекционного очага пациента, по возможности, переводили в изолированную палату, где выполняли мероприятия по предотвращению распространения инфекционных агентов. Наибольшее внимание уделяли потенциальной ИОХВ. Выполняли ежедневные перевязки послеоперационных ран с фиксацией состояния последних в медицинской документации. При подозрении на возможное инфицирование (появление боли, гиперемии, отека, инфильтрации и появлении гнойного отделяемого) выполняли ревизию раны. При необходимости снимали швы, разводили края раны, раневое отделяемое направляли на бактериологическое исследование. При наличии критериев поверхностной ИОХВ диагноз раневой инфекции фиксировали в журнал учета инфекционных заболеваний и медицинскую карту стационарного больного. В подавляющем большинстве случаев купирование воспалительных изменений в ране удавалось добиться местным лечением, заключающемся в радикальной хирургической обработке раны. Последнее преследовало цели максимального удаления нежизнеспособных тканей, обеспечение широкого

доступа для адекватного оттока раневого экссудата и предотвращение дальнейшего распространения инфекционного процесса. Хирургическую обработку выполняли в кратчайшие сроки после установления инфекционного диагноза. У некоторых больных требовались этапные хирургические обработки. Хирургическое лечение во всех случаях дополнялось местным медикаментозным лечением с использованием антисептиков, гидрофильных мазей. Локальное течение инфекционного процесса в большинстве случаев не требовало назначения АМТ, в случаях генерализованной инфекции бактериологическое исследование дополняли исследованием крови из периферической вены на стерильность. После стратификации риска наличия резистентных микроорганизмов больному назначали антибиотики для лечения инфекции кожи и мягких тканей согласно протоколу эмпирической АМТ. По результатам бактериологического исследования при необходимости выполняли коррекцию терапии, проводили эскалацию/деэскалацию. По купированию местных воспалительных изменений, в случае наличия обширных раневых дефектов, производили восстановительный этап, заключавшийся в ушивании ран с использованием различных технологий, в том числе с применением техники пластической хирургии, в остальных случаях раны заживали вторичным натяжением.

Для контроля течения послеоперационного периода выполняли регулярные УЗИ брюшной полости и области операции. В случаях наличия клинической картины осложненного течения послеоперационного периода и неинформативности УЗИ выполняли КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. При выявлении жидкостных скоплений в брюшной полости тактика лечения различалась в зависимости от объема поражения и клинической картины. При наличии нелокализованных жидкостных скоплений малого объема и отсутствии ССВР проводили динамическое наблюдение за пациентом с повторными лабораторными и ультразвуковыми исследованиями в динамике. В случаях увеличения объема жидкостных скоплений и появления соответствующей клинической картины (боли в животе, озноб, нарастание лейкоцитоза, прокальцитонина, пресепсина, симптомов ССВР), при наличии безопасного акустического окна,

выполняли пункцию и дренирование жидкостных скоплений под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. В дальнейшем осуществляли регулярные промывания установленных дренажей, последние удаляли после прекращения поступления раневого патологического экссудата. Использование МИТ в лечении послеоперационных абсцессов брюшной полости и жидкостных скоплений иной природы зачастую позволяло избежать релапаротомий, тем самым, не утяжеляя состояния больных и снижая риск вторичного инфицирования нозокомиальными микроорганизмами.

В сомнительных ситуациях, когда клиническая картина не позволяла исключить ГСО в брюшной полости, а выполненные лабораторные и инструментальные методы обследования не проясняли клиническую картину, возникала необходимость выполнения диагностической лапароскопии, которая в большинстве случаев позволяла выявить причину осложненного течения послеоперационного периода. У некоторых больных повторные операции полностью выполняли лапароскопическим доступом, что несомненно снижало бактериальную контаминацию послеоперационной раны и уменьшало риск ее инфицирования. Выявление признаков перитонита требовало выполнения санационной релапаротомии. Объем повторного оперативного вмешательства зависел от генеза перитонита. При развитии НА тактика различалась в зависимости от клинической ситуации и предшествующего объема оперативного вмешательства. Так при операциях на правой половине толстой кишки допустимым было повторное формирование тонкотолстокишечного анастомоза. При операциях на левой половине толстой кишки в случае раннего выявления НА и отсутствия распространенного инфекционного процесса в брюшной полости допускалось проксимальное выведение «разгрузочной» двустольной коло- или энтеростомы, что уменьшало проявления НА и, в большинстве случаев, позволяло добиться купирования инфекционного процесса. При наличии признаков распространенного перитонита операцией выбора было разобщение анастомоза с формированием концевой одностольной стомы. Наличие распространенного перитонита нередко требовало повторных санационных хирургических вмешательств, что усугубляло течение заболевания и часто приво-

дило к присоединению вторичного инфекционного процесса в других очагах (в послеоперационной ране, по ходу дренажных каналов). Для профилактики последнего эффективным средством было использование вакуум-аспирационных методов лечения.

Тяжесть состояния и степень органной дисфункции в хирургическом отделении определяли по шкале qSOFA. При количестве баллов 2 и более решали вопрос о необходимости перевода в специализированное ОАРИТ для продолжения лечения.

Наряду с высокой информативностью эндоскопических методов в диагностике и лечении неинфекционных послеоперационных осложнений, последние показали свою эффективность и в ряде случаев с ГСО. Так, при развитии несостоятельности культи прямой кишки и формировании прикультевого абсцесса малого таза, методом выбора, наряду с миниинвазивным дренированием под УЗИ наведением через культи прямой кишки, могла быть колоноскопия с дренированием абсцесса в просвет прямой кишки, что также позволяло избежать повторных полостных оперативных вмешательств и благоприятно сказывалось на дальнейшем клиническом течении и исходе заболевания.

При подозрении на наличие ААД выполняли экспресс-тест кала на наличие токсина А и В *C. difficile*, который дополняли посевом кала на *C. difficile* и на дисбактериоз. Диагноз ААД устанавливали на основании клинической картины, серологических и бактериологических методов диагностики в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [33, 91]. Лечение ААД начинали с отмены системной АМТ, если это было возможно в данной клинической ситуации, и назначения перорального приема метронидазола и ванкомицина, или их комбинацией в сочетании с ректальным введением ванкомицина в зависимости от степени тяжести ААД.

Для своевременного выявления инфекций в очагах, не связанных с областью хирургического вмешательства, проводили ежедневный мониторинг мест стояния центральных и периферических венозных катетеров, уретральных дренажей с фиксацией их состояния в медицинской документации. При появлении болезнен-

ности, гиперемии, инфильтрации или иных признаков, подозрительных в отношении развития инфекционного процесса, катетеры удаляли и отправляли на бактериологическое исследование.

Все пациенты, у которых были выявлены ГСО, записывались в соответствующий журнал инфекционных осложнений, а сами осложнения фиксировали в медицинской карте стационарного больного.

2.7. Статистическая обработка данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использован критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых признаков менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых признаков более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проведен расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описаны при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных был рассчитан t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использован U-критерий Манна-Уитни. Сравнение относительных величин произведено при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или

точного критерия Фишера в зависимости от численности сравниваемых совокупностей.

Различия показателей принимали как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты влияния протокола периоперационной антибиотикопрофилактики на частоту гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

Для оценки результатов внедрения подходов к профилактике ГСО в хирургической колопроктологии из групп исследования была выделена когорта больных, которым проводили ПАП. Среди пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017г., у 175 больных проводилась ПАП. Общая характеристика больных, которым выполняли ПАП, приведена в таблице 10.

Таблица 10

Общая характеристика больных, получавших антибиотики с целью периоперационной профилактики

Показатели		Группа		p
		Контрольная (1a) (n=84)	Основная (2a) (n=91)	
Пол, n (%)	Мужчины	39 (46,4)	66 (72,5)	<0,001
	Женщины	45 (53,6)	25 (27,5)	
Возраст, М (Q1-Q3)		65 (53-75)	62 (54-69,5)	0,422
Вид оперативных вмешательств, n (%)	Открытые	34 (40,5)	24 (26,4)	0,055
	Лапароскопически-ассистированные	50 (59,5)	63 (69,2)	0,207
	Робот-ассистированные	0 (0)	4 (4,4)	0,122
Срочность выполнения оперативных вмешательств, n (%)	Экстренные	2 (2,4)	1 (1,1)	0,608
	Плановые	82 (97,6)	90 (98,9)	
Характер основной нозологии, n (%)	Рак толстой и прямой кишки	59 (70,2)	74 (81,3)	0,111
	Кишечные стомы	14 (16,7)	11 (12,1)	0,517
	Дивертикулярная болезнь	2 (2,4)	4 (4,4)	0,684
	Эндометриоз	3 (3,6)	0 (0)	0,108
	Прочие	6 (7,1)	2 (2,2)	0,156

Контрольную подгруппу (1а) составили 84 больных с медианой возраста 65 (53-75) лет. В основную подгруппу (2а) вошел 91 больной, медиана возраста составила 62 (54-69,5) года. Чаще всего больные в обеих подгруппах были оперированы по поводу онкопатологии толстой и прямой кишки – 133 пациента (70,2% в группе 1а и 81,3% в группе 2а, $p=0,111$). В большинстве случаев операции выполнялись в плановом порядке – 172 пациента (97,6% и 98,9% в группах 1а и 2а, 0,608), при этом в 117 случаях оперативных вмешательств использовали видео-ассистированные методики. Статистически значимых различий между подгруппами 1а и 2а по возрасту, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства выявлено не было. Подгруппы были сопоставимы по характеру и тяжести сопутствующей патологии. Имели место существенные различия между исследуемыми подгруппами по половому составу, однако эти различия не повлияли на основные результаты исследования.

В интервенционном периоде после организации рационального использования АМП в рамках протоколов ПАП в отделении хирургии у пациентов колопроктологического профиля отмечено существенное снижение потребления антибиотиков за счет сокращения длительности их профилактического применения в периоперационном периоде. Динамика потребления антибиотиков с профилактической целью представлена в таблице 11.

Таблица 11

Динамика потребления антибиотиков с профилактической целью у больных колопроктологического профиля

Показатели	Контрольная (1а) подгруппа (n=84)	Основная (2а) подгруппа (n=91)	р- значение
Продолжительность ПАП, дней	5,5±2,6	1,9±2,3	$p<0,001$
Общее потребление АМП, DDD	473	182	-
Потребление АМП на 1 одного больного, DDD	5,6	2	-

Примечание: ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика, АМП – антимикробный препарат, DDD - Defined Daily Dose (установленная суточная доза).

Так продолжительность ПАП в колоректальной хирургии статистически значимо уменьшилась в среднем с $5,5 \pm 2,6$ до $1,9 \pm 2,3$ суток, $p < 0,001$. При этом общее использование антибиотиков в профилактических целях у больных колопроктологического профиля снизилось более чем в 2,5 раза, с 473 DDD до 182 DDD, а среднее потребление на одного больного с $5,6$ DDD до 2 DDD. Общая характеристика ПО приведена в таблице 12.

Таблица 12

Характеристика послеоперационных осложнений у больных колопроктологического профиля

Осложнения, n (%)	Контрольная (1a) подгруппа (n=84)	Основная (2a) подгруппа (n=91)	p-значение
Поверхностные ИОХВ	4 (4,8)	9 (9,9)	0,254
ИОХВ области/органа	4 (4,8)	8 (8,8)	0,375
Пневмония	1 (1,2)	2 (2,2)	0,999
КАИК	3 (3,6)	2 (2,2)	0,672
КАИМП	6 (7,1)	4 (4,4)	0,524
Несостоятельность анастомоза/культы прямой кишки	4 (4,8)	1 (1,1)	0,196
Прочие	10 (11,9)	10 (11)	0,288
Итого осложнений	32 (38,1)	36 (39,6)	0,877
Количество больных с осложнениями	22 (26,2)	22 (24,2)	0,862

Примечание: ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства, КАИК - катетер-ассоциированные инфекции кровотока, КАИМП - катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей.

Сокращение потребления антибиотиков в профилактических целях не повлияло на частоту ПО. Осложнения развились у 22 (26,2% (1a) и 24,2 % (2a), $p=0,862$) больных из каждой группы. В основной подгруппе отмечено некоторое увеличение количества поверхностных ИОХВ (4,8% (1a) и 9,9% (2a), $p=0,254$) и ИОХВ области/органа (4,8% (1a) и 8,8% (2a), $p=0,375$), однако эти изменения были статистически незначимы и объяснялись усилением контроля и фиксацией данных осложнений в интервенционном периоде. Частота НА и культы прямой кишки не-

сколько уменьшилась в основной подгруппе (4,8% (1а) и 1,1% (2а), $p=0,296$), однако эти изменения были также статистически незначимы. Анализ частоты и структуры инфекций, непосредственно не связанных с областью оперативного вмешательства, не выявил статистически значимых различий. Частота инфекций респираторного тракта (1,2% (1а) и 2,2% (2а), $p=0,999$), КАИМ (7,1% (1а) и 4,4% (2а), $p=0,524$), КАИК (3,6% (1а) и 2,2% (2а), $p=0,672$) значимо не различалась в исследуемых подгруппах. По количеству остальных, в том числе неинфекционных, осложнений подгруппы были сравнимы (11,9% (1а) и 11% (2а), $p=0,288$). К числу прочих осложнений относили отграниченные скопления жидкости в брюшной полости, компартмент-синдром, послеоперационный панкреатит, анастомозит, послеоперационный парез кишечника, спаечную кишечную непроходимость, перфорацию ЖКТ, ректовагинальный свищ, транслокацию кишечной микробиоты, холангит, желудочно-кишечное кровотечение. По общему количеству ПО сравниваемые подгруппы не различались, в контрольной подгруппе всего зарегистрировано 32 (38,1%) осложнения, в основной – 36 (39,6%), $p=0,645$.

Оценивая вторичные исходы у данной когорты пациентов изменений в длительности нахождения в стационаре не выявлено, в контрольной подгруппе длительность госпитализации составила $15 \pm 7,1$ дней, в основной подгруппе - $15,9 \pm 7,6$ дня, $p=0,429$. Послеоперационный период нахождения в стационаре в среднем составлял $12,1 \pm 6,4$ дней и $11,9 \pm 6,6$ дней в подгруппах 1а и 2а соответственно, $p=0,856$. Динамика длительности нахождения пациентов в стационаре приведена на рисунке 2. Летальных исходов в обеих подгруппах выявлено не было.

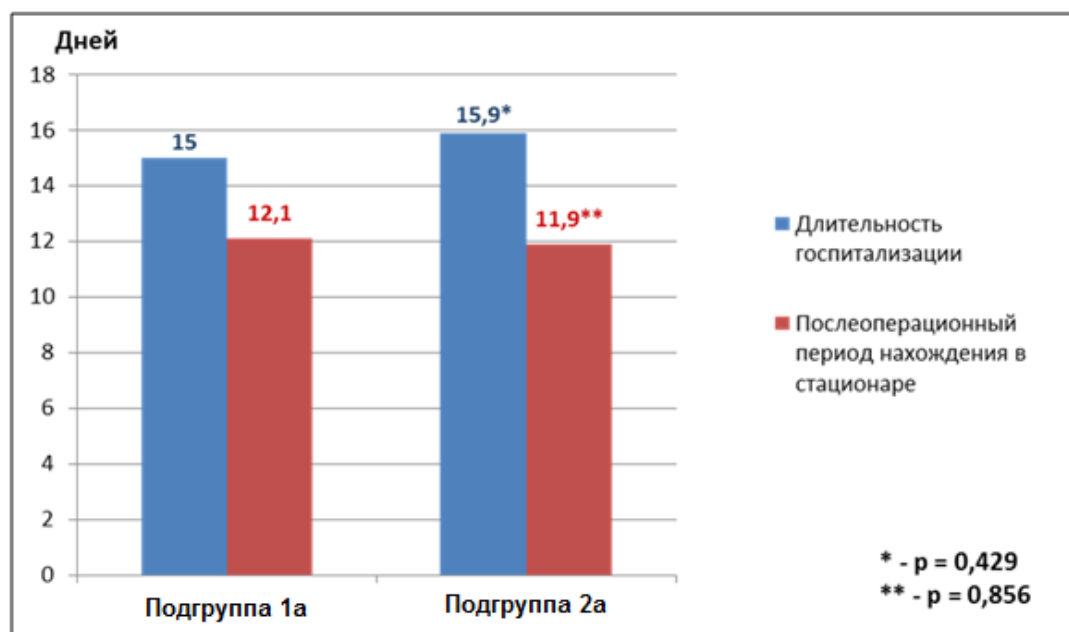


Рисунок 2. Динамика длительности нахождения больных в стационаре в подгруппах ПАП.

Таким образом, в преинтервенционном периоде до внедрения подходов к профилактике ГСО при колопроктологических операциях продолжительность ПАП составляла 5 дней и более, частой рекомендацией был прием АМП на амбулаторном этапе после выписки больных. Необходимость пролонгированной ПАП обосновывалась следующими критериями: удаление дренажей, снятие швов, получение первого стула. Это часто имело негативное влияние на клиническое течение и исходы у больных колопроктологического профиля, так как необоснованно длительное профилактическое использование антибиотиков приводило к излишнему антибактериальному давлению на аутохтонную микробиоту больного, в результате чего происходило вытеснение чувствительных микроорганизмов, не имеющих механизмов резистентности, а возникающие впоследствии ГСО были вызваны антибиотикорезистентной микробиотой. К тому же длительное использование АМП несло в себе риски развития осложнений самой антибиотикотерапии, вплоть до развития таких грозных проблем, как ААД.

В интервенционном периоде использование АМП в профилактических целях строго регламентировалось протоколом ПАП и контролировалось специалистом-хирургом. Согласно протоколу ПАП, длительность использования антибиотиков в качестве профилактики ограничивалась 24 ч. В некоторых ситуациях (выражен-

ные технические сложности во время операции, увеличение объема оперативного вмешательства) допускали пролонгирование ПАП с обоснованием необходимости в истории болезни. Сокращение длительности профилактического применения антибиотиков не привело к увеличению частоты осложнений инфекционного характера и ухудшению вторичных исходов у пациентов после операций на толстой и прямой кишке, но реализовалось в значительном снижении потребления АМП, что имело позитивное влияние на уровень АБР возбудителей ГСО у больных колопроктологического профиля, о чем будет изложено в главе 5.

Глава 4. Влияние стратегии контроля антимикробной терапии на результаты лечения гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

Для оценки эффективности мероприятий, направленных на лечение ГСО в хирургической колопроктологии, из групп исследования была выделена когорта больных, которым проводили эмпирическую АМТ. Среди пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017г., 62 больным потребовалось проведение АМТ. В данную подгруппу вошли пациенты, у которых ГСО развились после выполнения хирургического лечения, и больные, у которых уже на момент выполнения операции имелись инфекционные осложнения. К последним относились пациенты, оперированные в экстренном порядке, а также плановые случаи, в которых ГСО были выявлены интраоперационно. Общая характеристика пациентов, которым проводилась АМТ, приведена в таблице 13.

Таблица 13

Общая характеристика больных, которым потребовалась антимикробная терапия

Показатели		Группа		p
		Контрольная (16) подгруппа (n=31)	Основная (26) подгруппа (n=31)	
Пол, n (%)	Мужчины	16 (51,6)	20 (64,5)	0,440
	Женщины	15 (48,4)	11 (35,5)	
Возраст, М (Q1-Q3)		63 (49-72,5)	67 (57,5-71,5)	0,748
Вид операции, n (%)	Открытые	15 (48,4)	17 (54,8)	0,800
	Лапароскопически-ассистированные	16 (51,6)	12 (38,7)	0,444
	Робот-ассистированные	0 (0)	2 (6,5)	0,492
Срочность операции, n (%)	Экстренные	7 (22,6)	10 (32,3)	0,570
	Плановые	24 (77,4)	21 (67,7)	
Характер основной нозологии, n (%)	Рак толстой и прямой кишки	18 (58,1)	21 (67,7)	0,600
	Кишечные стомы	3 (9,7)	1 (3,2)	0,612

Продолжение таблицы 13

Дивертикулярная болезнь	8 (25,8)	5 (16,1)	0,534
Прочие	2 (6,4)	4 (13)	0,671

В каждую подгруппу включен 31 больной, медиана возраста в группе 1б составила 63 (49-72,5) года, в подгруппе 2б - 67 (57,5-71,5) лет, $p=0,748$. Исследуемые подгруппы были сопоставимы по половому составу (в группе 1б мужчин – 51,6%, в подгруппе 2б – 64,5%, $p=0,440$). Количество видео-ассистированных и открытых вмешательств существенно не различалось в подгруппах исследования. В данной когорте больных отмечено некоторое увеличение числа экстренных оперативных вмешательств (22,6% (1б) и 32,3 (2б), $p=0,570$). Основной патологией, требовавшей выполнения хирургических вмешательств, был колоректальный рак (58,1% (1б) и 67,7% (2б), $p=0,600$). Отмечено некоторое увеличение доли больных дивертикулярной болезнью, при этом сравниваемые подгруппы были сопоставимы по частоте данной патологии (25,8% (1б) и 16,1 (2б), $p=0,534$). Подгруппы значимо не отличались по возрасту, полу, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства, характеру и тяжести сопутствующей патологии. Структура ГСО, потребовавших проведения АМТ, приведена в таблице 14.

Таблица 14

Характеристика гнойно-септических осложнений, потребовавших проведения АМТ у больных колопроктологического профиля

Осложнения, n (%)	Контрольная (1б) подгруппа	Основная (2б) подгруппа	р-значение
Поверхностные ИОХВ	6 (20,0)	9 (27,3)	0,564
Несостоятельность анастомоза/культи прямой кишки	5 (16,7)	2 (6,1)	0,243
ИОХВ области/органа	7 (23,3)	10 (30,3)	0,581
Пневмония	2 (6,7)	2 (6,1)	0,999
КАИК	3 (10,0)	4 (12,0)	0,999
КАИМП	7 (23,3)	6 (18,2)	0,758
Итого осложнений	30 (100,0)	33 (100,0)	-

Примечание: ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства, КАИК - катетер-ассоциированные инфекции кровотока, КАИМП - катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей, ААД - антибиотик-ассоциированная диарея.

Общее количество ПО, потребовавших проведения АМТ, составило 30 и 33 эпизода в контрольной и основной подгруппах, соответственно. У данной категории больных наиболее часто требовали проведения АМТ ИОХВ органа/области (23,3% (16) и 30,3%, $p=0,581$), поверхностные ИОХВ с системными воспалительными проявлениями (20,0% (16) и 27,3% (26), $p=0,564$), КАИМП (23,3% (16) и 18,2% (26), $p=0,758$) развитие несостоятельности анастомоза/культи прямой кишки (16,7% (16) и 6,1% (26), $p=0,196$). Другие виды ГСО встречались реже: пневмония (6,7% (16) и 6,1% (26), $p=0,999$), КАИК (10,0% (16) и 12,0% (26), $p=0,999$).

Динамика потребления АМП для лечения ГСО у больных в хирургической колопроктологии представлена в таблице 15.

Таблица 15

**Динамика потребления антибиотиков для лечения ГСО у больных
колопроктологического профиля**

Показатели	Контрольная (16) подгруппа (n=30)	Основная (26) подгруппа (n=33)	P
Продолжительность АМТ, дней	13,8±10,8	13,6±9,4	$p=0,938$
Общее потребление антимикробных препаратов, DDD	823	691	-
Потребление антимикробных препаратов на 1 одного больного, DDD	26,5	22,3	-

Примечание: АМТ – антимикробная терапия, DDD - Defined Daily Dose (установленная суточная доза).

В интервенционном периоде у когорты больных, получавших АМТ, снижение потребления АМП было не столь значимым, как у подгруппы больных с профилактическим применением антибиотиков. Это обусловлено тем, что продолжительность АМТ в сравниваемых подгруппах значимо не изменилась. В контрольной подгруппе она составила 13,8±10,8 дней, в основной – 13,6±9,4 дней, $p=0,938$. При этом общее потребление АМП претерпело изменения в сторону уменьшения с 823 DDD до 691 DDD, а потребление антибиотиков на одного больного снизилось с 26,5 DDD до 22,3 DDD. Данное обстоятельство могло быть связано с большей частотой применения деэскалационного подхода при проведении АМТ (см. табл. 16).

Для оценки эффективности СКАТ в лечении ГСО у осложненных больных колопроктологического профиля выполнен анализ проводимой АМТ в подгруппах исследования. Характеристика антибиотикотерапии в подгруппе больных с ГСО после колоректальных операций представлена в таблице 16.

Таблица 16

**Характеристика проводимой антимикробной терапии у больных с ГСО
после колоректальных операций**

Показатель, n (%)	Контрольная (1б) подгруппа (n=30)	Основная (2б) подгруппа (n=33)	р- значение
Стартовая монотерапия	12 (40,0)	12 (36,4)	0,800
Соответствие схем протоколу эмпирической АМТ	10 (33,3)	21 (63,6)	0,023
Несовпадение чувствительности микроорганизмов в первичных посевах и схемы эмпирической АМТ	9 (30,0)	2 (6,1)	0,019
Частота деэскалации	1 (3,3)	8 (24,2)	0,028

В интервенционном периоде после внедрения СКАТ было отмечено существенное увеличение приверженности соблюдению протоколов эмпирической АМТ, в которых выбор АМП производили с учетом риска наличия механизмов резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекционных осложнений у больных колопроктологического профиля. Это закономерно привело к увеличению частоты случаев назначения эффективной стартовой эмпирической АМТ, что несомненно благоприятно сказалось на клиническом течении и исходе заболевания.

Режим стартовой монотерапии в 12 случаях (40,0% (1б) и 36,4% (2б), $p=0,800$) применяли в сравниваемых подгруппах. При анализе проводимой АМТ выявлено, что рекомендациям Протокола в подгруппе 1б следовали в 10 (33,3%) случаях, тогда как в подгруппе 2б число случаев соответствия Протоколу составило 21 (63,6%) случаев, $p=0,023$. Увеличение приверженности соблюдения Протоколов АМТ отразилось на степени адекватности АМТ, назначенной эмпирически, так в подгруппе 1б в 9 (30%) случаях при первичном посеве из очага инфекции выявлены микроорганизмы, которые были устойчивы к первично назначенной схеме эм-

пирической антибиотикотерапии, тогда как в подгруппе 2б число таких случаев несоответствия эмпирической АМТ к чувствительности микроорганизмов составило только 2 (6,1%) случая, $p=0,019$. Соблюдение Протокола также привело к статистически значимому увеличению частоты применения деэскалации АМТ, когда после получения результатов бактериологического исследования происходила смена антибиотиков широкого спектра действия на препараты с более узким спектром (в подгруппе 1б – 1 (3,3%) случай, в подгруппе 2б – 8 (24,2%), $p=0,028$).

Оценивая вторичные исходы у когорты осложненных больных колопроктологического профиля, которым проводили АМТ, статистически значимых различий в общей длительности госпитализации ($20,6 \pm 13,5$ дней (1б) и $24,1 \pm 13,1$ дня (2б), $p=0,301$) и послеоперационном периоде нахождения в стационаре ($17,4 \pm 12,2$ дня (1б) и $18,9 \pm 11,8$ дней (2б), $p=0,611$) выявлено не было. Число случаев, завершившихся летальным исходом значимо не различалось в сравниваемых подгруппах (2 (6,5%) в группе 1б и 1 (3,2%) в группе 2б, $p=0,999$). Вторичные исходы у когорты осложненных больных колопроктологического профиля представлены на рисунке 3.

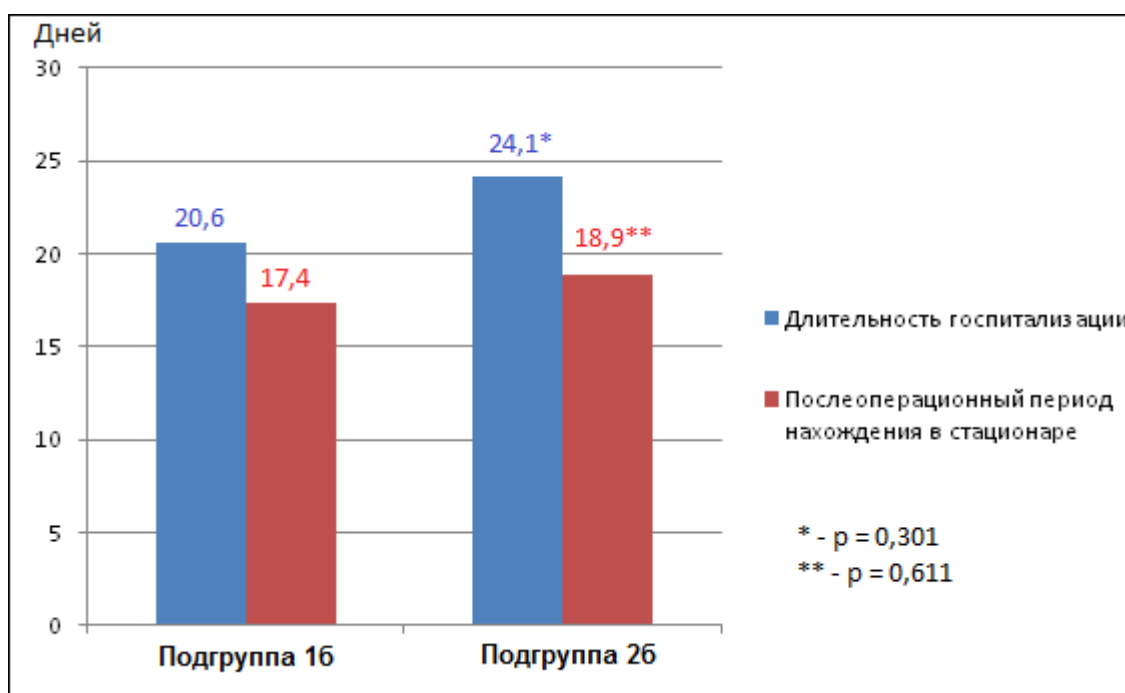


Рисунок 3. Динамика длительности нахождения больных с осложненным течением послеоперационного периода в стационаре.

В качестве примера нерационального использования АМП в хирургической колопроктологии приведем следующий клинический случай.

Больной, Ц, 37 л., поступил в августе 2016г. в Пироговский центр в экстренном порядке с жалобами на учащенное мочеиспускание, примесь газов и кала при мочеиспускании. По результатам проведенного обследования был установлен диагноз: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненное течение: дивертикулит сигмовидной кишки с формированием параколического инфильтрата с абсцедированием и образованием пузырно-прямокишечного свища, в связи с чем взят посев мочи, после чего начата АМТ по 1 типу интраабдоминальной инфекции согласно Протоколу Пироговского центра – ципрофлоксацин 400 мг х 2 раза в сутки внутривенно + метронидазол 500 мг х 3 раза в день внутривенно. На 3-и сутки пребывания в стационаре больному выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопически-ассистированного разобщения мочепузырно-толстокишечного свища, ушивания свищевого отверстия задней стенки мочевого пузыря, обструктивной резекции сигмовидной кишки, концевой сигмостомии. При бактериологическом исследовании мочи выявлена *E. coli* в титре 10^6 с промежуточной чувствительностью к фторхинолонам, несмотря на это в послеоперационном периоде продолжена АМТ в прежнем режиме, метронидазол был отменен на 11-е сутки АМТ, ципрофлоксацин на 14-й день. В целом послеоперационный период протекал без осложнений, больной был выписан на амбулаторное лечение.

Через 3 месяца пациент поступил в Пироговский центр для выполнения реконструктивно-восстановительного этапа. В плановом порядке выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопически-ассистированной реконструктивно-восстановительной операции на толстой кишке с ликвидацией концевой сигмостомы, наложением десцендо-ректального анастомоза. Проводили ПАП амоксициллином+клавулановой кислотой 1,2 г парентерально за 30 минут до операции, дополнительно вводили повторную дозу АМП с учетом продолжительности операции более 2-х часов. В послеоперационном периоде было выявлено инфицирование раны в месте снятой стомы. Проводили местное лечение, был снят

один шов, эвакуирован раневой экссудат объемом до 15 мл, взят бактериологический посев, рана санирована раствором антисептика. Перед началом эмпирической АМТ не была выполнена стратификация риска наличия резистентных возбудителей, без учета результатов предшествующего микробиологического исследования (3-месячной давности) больному назначен цiproфлоксацин 400 мг х 2 раза в сутки внутривенно + метронидазол 500 мг х 3 раза в сутки внутривенно в течение 8 дней, выполняли ежедневные перевязки с использованием антибактериальных мазей. По результатам посева получена *E. coli* в титре 10^4 , резистентная к фторхинолонам, в связи с чем выполнена смена АМТ на меропенем по 1 г х 3 раза в сутки в течение 3-х дней. На фоне проводимой терапии рана очистилась, зажила частично по типу первичного натяжения, частично вторичным натяжением. В удовлетворительном состоянии больной был выписан на амбулаторное лечение.

Как видно из приведенного клинического примера, необоснованно длительное применение АМП во время первой госпитализации способствовало формированию резистентности к фторхинолонам у кишечной палочки, вызвавшей ГСО у данного больного, что не было учтено в ходе повторной госпитализации (не выполнена оценка факторов риска). Это привело к ошибочному повторному назначению АМП группы фторхинолонов, к которому возбудитель раневой инфекции уже обладал полной резистентностью, необоснованному пролонгированию АМТ. Купирование инфекционных явлений и заживление послеоперационной раны, вероятнее всего, было следствием не столько проводимой АМТ, сколько результатом местного лечения раневого процесса.

Таким образом, использование СКАТ привело к оптимизации эмпирической АМТ, увеличению числа случаев соответствия схем эмпирического применения антибиотиков Протоколу и, как следствие, совпадения чувствительности микроорганизмов, вызвавших ГСО, и стартовой антибиотикотерапии, росту доли пациентов, которым была проведена деэскалация, без влияния на вторичные исходы. Результатом стало снижение потребления антибиотиков с целью лечения ГСО, которое отразилось на уменьшении числа штаммов возбудителей, обладающих устойчивостью к АМП.

Глава 5. Изменения антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих гнойно-септические осложнения и непосредственные результаты хирургического лечения больных колопроктологического профиля

5.1. Изменения антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывавших гнойно-септические осложнения в хирургической колопроктологии

После внедрения мероприятий СКАТ в профилактику и лечение ГСО в хирургической колопроктологии удалось добиться существенного сокращения потребления антибиотиков. Динамика общего потребления АМП представлена в таблице 17.

Таблица 17

Динамика общего потребления антибиотиков у больных колопроктологического профиля

Показатели	Контрольная группа (1) (n=97)	Основная группа (2) (n=103)
Общее потребление АМП, DDD	1296	873
Потребление АМП на 1 одного больного, DDD	16,1	12,2

Примечание: АМП – антимикробный препарат, DDD - Defined Daily Dose (установленная суточная доза).

Общее потребление АМП в группах исследования сократилось в 1,5 раза, с 1296 DDD до 873 DDD, а среднее потребление на одного больного с 16,1 DDD до 12,2 DDD. Данные изменения благоприятно повлияли на качество лечения больных колопроктологического профиля за счет уменьшения излишнего антибактериального давления на аутохтонную кишечную микробиоту, что закономерно отразилось на снижении уровня резистентности штаммов, вызывающих ГСО.

Этиологическую структуру инфекций и уровень резистентности микроорганизмов к АМП определяли на основе обработки данных о 119 штаммах, полученных от хирургических больных колопроктологического профиля при развитии ГСО: 51 штамм был получен от больных в группе 1 и 68 штаммов от больных в группе 2. Анализ этиологии возбудителей ГСО показал, что в преинтервенционном периоде главенствующая роль принадлежала Гр- микробиоте, общая доля со-

ставила 66,7%, в интервенционном периоде ее доля несколько снизилась и составила 52,9%. Увеличение роли Гр+ микроорганизмов в группе 2 могло быть связано с некоторым увеличением числа раневых инфекций в интервенционном периоде. Этиологическая структура пяти доминирующих микроорганизмов – возбудителей инфекций у хирургических больных колопроктологического профиля приведена на рисунке 4.

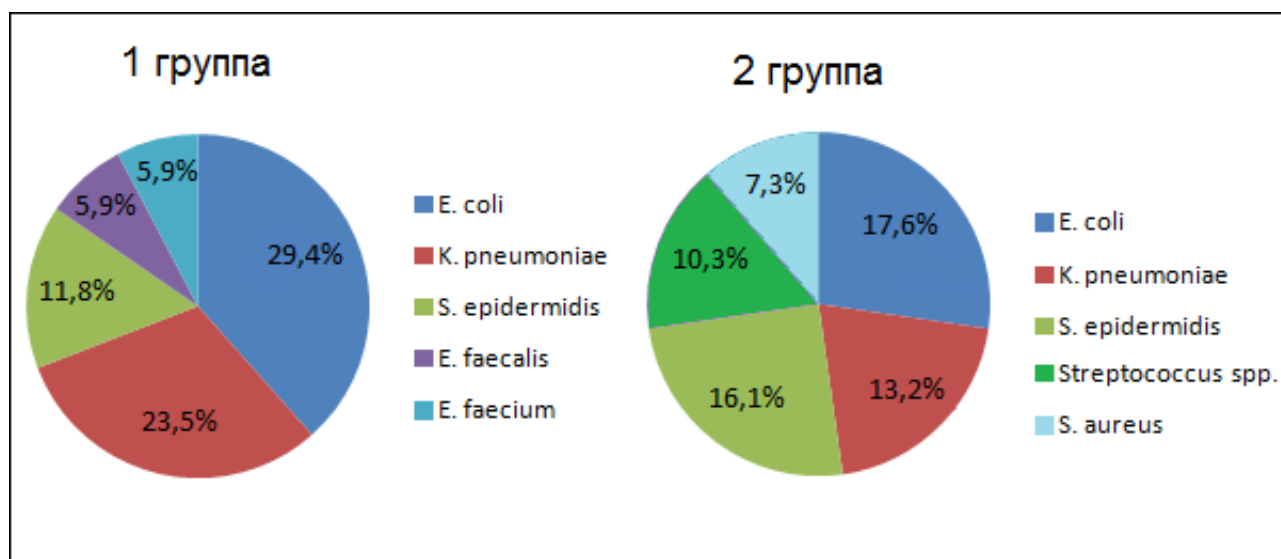


Рис. 4. Этиологическая структура инфекций в хирургической колопроктологии

Доминирующим микроорганизмом в обеих группах была *E. coli* (15 (29,4%) и 12 (17,6%) в группах 1 и 2, соответственно, $p=0,184$). Второе место занимал другой представитель энтеробактерий – *K. pneumoniae*, ее доля несущественно уменьшилась с 12 (23,5%) до 9 (13,2%), $p=0,224$. В группе 2 увеличилась доля типичных возбудителей поверхностных ИОХВ, таких как *S. epidermidis* с 6 (11,8%) до 11 (16,1%), $p=0,602$, и *S. aureus* с 1 (1,7%) до 7 (7,3%), $p=0,236$, что связано с увеличением выявляемости поверхностных ИОХВ и частоты посевов из ран. В группе 1 к наиболее частым возбудителям также относились *E. faecalis* (5,9%) и *E. faecium* (5,9%), в группе 2 - *Streptococcus spp.* (10,3%).

Изменения АБР доминирующих микроорганизмов, вызывавших ГСО в хирургической колопроктологии, представлены в таблице 18.

**Уровень антибиотикорезистентности доминирующих микроорганизмов в
хирургической колопроктологии**

Микроорганизмы	Группа 1 (n=51)		Группа 2 (n=68)		p
	АБР штаммы, n (%)	Всего	АБР штаммы, n (%)	Всего	
<i>E. coli</i>	12 (80)	15	7 (58,3)	12	0,398
<i>K. pneumoniae</i>	11 (91,6)	12	4 (44,4)	9	0,046
<i>S. epidermidis</i>	5 (83,3)	6	9 (81,8)	11	0,999
<i>E. faecalis</i>	3 (100)	3	2 (50)	4	0,428
<i>E. faecium</i>	3 (100)	3	1 (100)	1	0,999
<i>Streptococcus spp.</i>	0	1	1 (14,3)	7	0,999
<i>S. aureus</i>	0	1	0	5	0,999

Примечание: АБР – штамм, обладающий фенотипическими признаками антибиотикорезистентности.

В основной группе отмечено уменьшение выявления АБР штаммов *E. coli* – доминирующего возбудителя инфекций в хирургической колопроктологии. Частота ее выделения уменьшилась с 12 (80%) в группе 1 до 7 (58,3%), однако эти изменения были статистически незначимы, $p=0,398$. Достигнуто значимое снижение доли АБР штаммов *K. pneumoniae* с 11 (91,6%) до 4 (44,4%) в группах исследования, $p=0,046$, а также несущественное уменьшение выявления резистентных штаммов *E. faecalis* с 3 (100%) до 2 (50%), $p=0,428$. Частота выделения резистентных штаммов *S. epidermidis*, *E. faecium*, *Streptococcus spp.* и *S. aureus* существенно не изменилась. Стоит отметить, что штаммов *S. aureus*, резистентных к метициллину в группах исследования выявлено не было.

Изменение доли микроорганизмов группы ESKAPE в структуре ГСО у больных, оперированных на толстой и прямой кишке, представлено в таблице 19 и на рисунке 5.

Таблица 19

**Доля возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО у больных,
оперированных на толстой и прямой кишке**

Микроорганизмы, n (%)	Число выделенных штаммов в группе 1 (n=51)	Число выделенных штаммов в группе 2 (n=68)	p
Enterobacterales БЛРС+	17 (33,3)	8 (11,8)	<0,01
<i>в том числе CR K. pneumoniae</i>	4 (7,8)	0	0,031
НФГОВ-MDR	5 (9,8)	3 (4,4)	0,286
VRE	2 (3,9)	1 (1,5)	0,576
MRSA	0	0	0,999
Итого	24 (47,1)	12 (17,7)	<0,001

Примечания: БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра, CR - *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, НФГОВ-MDR - неферментирующие грамотрицательные бактерии, обладающие полирезистентностью, VRE - ванкомицинрезистентный *E. faecium*, MRSA - метициллинрезистентный *S. aureus*.

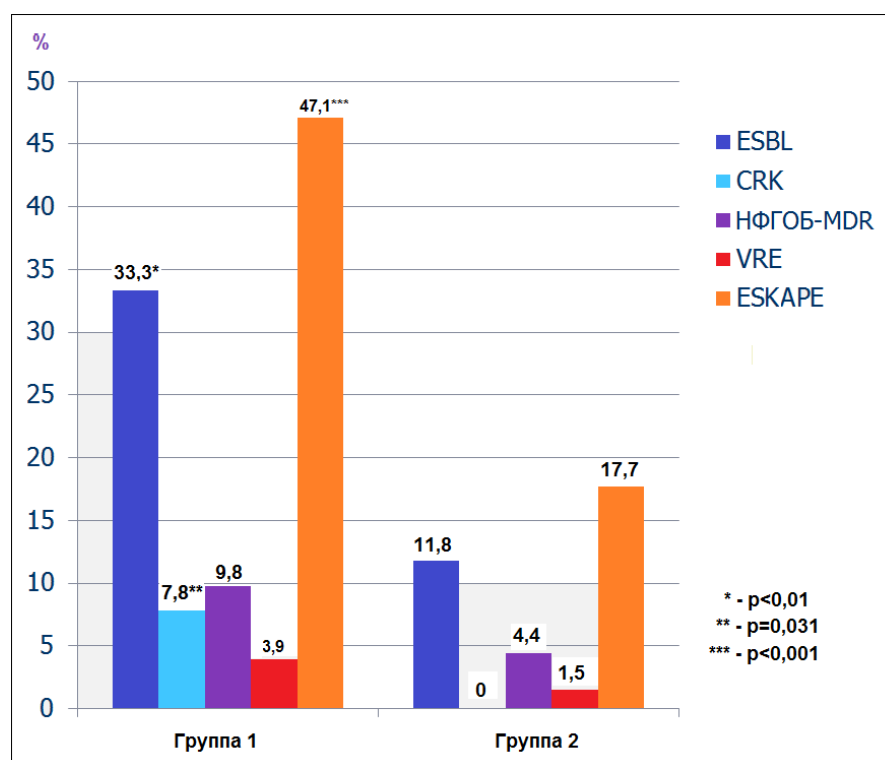


Рисунок 5. Динамика частоты выделения возбудителей группы ESKAPE.

Примечания: ESBL – энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, CRK - *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, НФГОВ-MDR - неферментирующие грамотрицательные бактерии, обладающие полирезистентностью, VRE - ванкомицинрезистентный *E. faecium*.

В основной группе отмечено статистически значимое снижение числа инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами Enterobacterales с 33,3% до 11,8%, $p<0,01$, среди которых частота выявления карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* сократилась с 7,8% до 0%, $p=0,031$. В целом отмечено снижение доли неферментирующих Гр- бактерий с 9,8% до 4,4% ($p=0,286$), ванкомицинрезистентного *E. faecium* с 3,9% до 1,5% ($p=0,576$), однако эти изменения были статистически незначимы. Одним из основных результатов исследования стало снижение общей доли возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО у больных после хирургических вмешательств на толстой и прямой кишке с 24 (47,1%) до 12 (17,7%), $p<0,001$.

В таблице 20 и на рисунке 6 показано распределение микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, по степени устойчивости к АМП.

Таблица 20

**Характеристика уровня антибиотикорезистентности возбудителей инфекций
в хирургической колопроктологии**

Уровень резистентности штаммов к антибиотикам, n (%)	Контрольная группа (1), n=51	Основная группа (2), n=68	p
Чувствительные (S)	8 (15,7)	34 (50)	<0,001
Полирезистентные (MDR)	36 (70,6)	30 (44,1)	0,005
Экстремально резистентные (XDR)	7 (13,7)	4 (5,9)	0,202
Панрезистентные (PDR)	0	0	0,999
Всего резистентных штаммов	43 (84,3)	34 (50,0)	<0,001

Примечание: S – susceptible, чувствительные штаммы, MDR – Multidrug Resistance, полирезистентные штаммы, XDR – Extensively Drug Resistance, экстремально резистентные штаммы, PDR – Pandrug Resistance, панрезистентные штаммы.

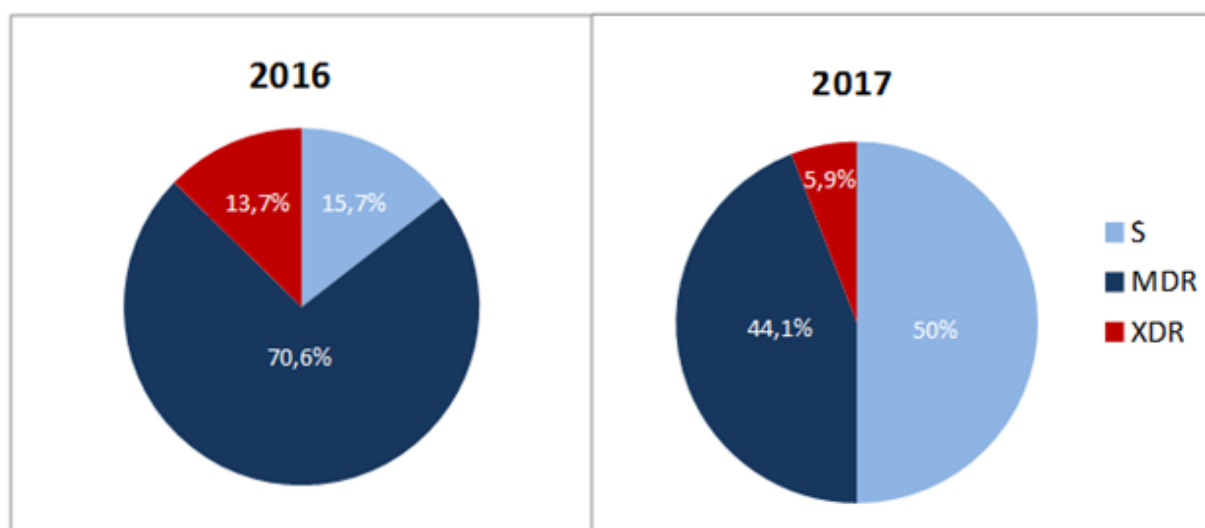


Рисунок 6. Распределение микроорганизмов-возбудителей ГСО по уровню антибиотикорезистентности.

Примечание: S – susceptible, чувствительные штаммы, MDR – Multidrug Resistance, полирезистентные штаммы, XDR – Extensively Drug Resistance, экстремально резистентные штаммы.

Рациональное использование АМП в интервенционном периоде привело к статистически значимому снижению числа инфекций, вызванных АБР штаммами с 84,3% до 50,0%, $p < 0,001$. Снижение уровня устойчивости к антибиотикам произошло преимущественно за счет значимого уменьшения количества MDR-штаммов с 70,6% в группе 1 до 44,1% в группе 2, $p = 0,005$. Число инфекций, вызванных XDR-штаммами значимо не различалось (13,7% и 5,9% в группах 1 и 2, соответственно, $p = 0,202$). Панрезистентных микроорганизмов в обеих группах выявлено не было.

Как видно из представленных данных, введение контроля АМТ, системы инфекционной безопасности, проведение образовательных мероприятий по рациональному использованию антибиотиков привело к качественному изменению структуры возбудителей ГСО в хирургической колопроктологии со значимым уменьшением доли штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, что несомненно имеет большое значение с точки зрения повышения безопасности лечения этой сложной группы пациентов.

5.2. Результаты лечения пациентов после операций на толстой и прямой кишке

Одним из наиболее грозных осложнений применения антибиотиков является ААД. Ее развитие значимо ухудшает течение послеоперационного периода, требует выполнения дополнительных, часто дорогостоящих методов исследования, удлиняет сроки пребывания пациентов в стационаре, и что немаловажно, повышает вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Сокращение потребления антибиотиков в интервенционном периоде статистически значимо уменьшило частоту выявления этого осложнения. Так, в контрольной группе было выявлено 5 (5,9%) случаев ААД, в основной таких осложнений не зарегистрировано, $p=0,024$. В качестве примера развития рецидивирующей ААД даже после непродолжительного курса АМТ предлагается следующее клиническое наблюдение.

Больная Р., 78 лет, госпитализация в 2016 году, в плановом порядке выполнена лапароскопически-ассистированная правосторонняя гемиколэктомия по поводу локализованной формы рака слепой кишки. ПАП включала введение амоксициллина/клавуланата 1,2 г за 30 минут до операции. Профилактическое использование АМП продолжилось в течении 3-х дней после операции, при этом показаний к продленной ПАП у пациента не было. На 4-е сутки у больной возникла лихорадка, частый жидкий стул, выполнена смена АМТ на имипенем/циластатин 500 мг (из расчета на имипенем) x 3 раза в сутки в течении 8 дней. На 7-е сутки после операции при рентгенографии органов брюшной полости выявлены признаки тонкокишечной непроходимости, продолжен курс антибиотиков в прежнем объеме, с 8-х суток отмечена фебрильная лихорадка. При динамической рентгенографии органов брюшной полости – пассаж бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту сохранен. С 13-х суток после операции присоединился частый жидкий стул до 6 раз в сутки, температура тела достигала $38,7^{\circ}\text{C}$, отмечено повышение уровней прокальцитонина, пресепсина, лейкоцитов в крови. По результатам комплексного обследования (рентгенография, УЗИ, КТ) инфекционных очагов не выявлено. С того же дня в связи с водно-электролитными нарушениями и эндогенной интоксикацией пациентка была переведена в специализированное

ОАРИТ. Выполнен экспресс-тест кала на токсин *C. difficile* – отрицательный. На 14-е сутки после операции установлен диагноз: неклостридиальная ААД. Системная АМТ отменена, начата деконтаминация ЖКТ по схеме: ванкомицин по 1 г х 2 раза в сутки перорально + метронидазол 500 мг х 4 раза в сутки перорально. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, в связи с чем по стабилизации состояния на 17-е сутки после операции переведена в отделение гастроэнтерологии для дальнейшего лечения ААД. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации стула, температуры тела, воспалительных маркеров. В удовлетворительном состоянии больная была выписана на амбулаторное лечение.

Из приведенного примера видно, что ААД, вероятнее всего, развилась уже на 3-и сутки после операции в связи с необоснованным пролонгированным профилактическим использованием АМП. Однако данное состояние не было своевременно распознано, что привело к ошибочному подозрению на развитие ГСО со стороны оперативного вмешательства и к усилению проводимой АМТ, которое усугубило течение ААД и стало причиной развития ее рецидивирующего характера.

Возникновение ГСО нередко требовало выполнения повторных операций. Характеристика повторных хирургических вмешательств у больных после операций на толстой и прямой кишке приведена в таблице 21.

Таблица 21

**Характеристика повторных оперативных вмешательств
в группах исследования**

Повторные операции, n (%)	Контрольная группа (n=97)	Основная группа (n=103)	p
Чрескожное (трансректальное) дренирование отграниченного скопления жидкости/абсцесса под УЗ - контролем	4 (11,9)	7 (31,8)	0,089
Диагностическая лапароскопия	1 (2,9)	0	0,999
Релапаротомия, декомпрессия брюшной полости	2 (5,9)	0	0,514
Резекция анастомоза с его повторным формированием	1 (2,9)	2 (9,1)	0,555

Продолжение таблицы 21

Резекция участка анастомоза с выведением одностольной стомы	1 (2,9)	1 (4,5)	0,999
Санационная релапаротомия	21 (61,8)	9 (40,9)	0,172
<i>Из них с установкой VAC-системы</i>	<i>0</i>	<i>3 (13,6)</i>	<i>0,056</i>
Ушивание перфоративной язвы ЖКТ	3 (8,8)	1 (4,5)	0,647
Рассечение спаек, НИИ	0	1 (4,5)	0,999
Остановка внутрибрюшного кровотечения	1 (2,9)	0	0,999
Наложение вторичных швов	0	1 (4,5)	0,393
Всего операций	34 (100,0)	22 (100,0)	0,040
Количество больных	10 (10,3)	9 (8,7)	0,811

Примечание: УЗ – ультразвуковой, VAC – вакуумно-аспирационная система, НИИ – назоинтестинальная интубация.

Развитие ГСО привело к выполнению 56 повторных оперативных вмешательств у 10 (10,3%) больных из контрольной (1) группы и у 9 (8,7%) больных из основной (2) группы, $p=0,811$. Общее количество повторных операций уменьшилось в интервенционном периоде, в первую очередь за счет уменьшения количества санационных релапаротомий (61,8% (1) и 40,9% (2), $p=0,172$). Однако эти различия, вероятнее всего, не относятся к непосредственным результатам данного исследования. В остальном структура повторных хирургических вмешательств существенно не различалась в исследуемых группах. В контрольной группе было 34 повторных операции, в основной группе - 22, $p=0,040$. В интервенционном периоде следует отметить использование для лечения ИОХВ у пациентов метода вакуумного аспирационного дренирования ран, который позволял уменьшить контаминацию окружения пациента раневым экссудатом, часто содержащим нозокомиальные полирезистентные микроорганизмы, что безусловно способствовало снижению риска перекрестного инфицирования больных и являлось важным элементом инфекционного контроля при лечении осложненных больных колопроктологического профиля (0 (1) и 13,6% (2), $p=0,056$). Также отмечено расширение показаний для использования МИТ в лечении ГСО у пациентов после операций на толстой и прямой кишке в основной группе, что несомненно снижало риск вторичного инфицирования нозокомиальными микроорганизмами. Так приоритетом при возникновении отграниченных скоплений жидкости в брюшной полости было дренирование под ультразвуковой навигацией. Наружное дренирование от-

граниченных скоплений жидкости/абсцессов с использованием МИТ выполнено в 4 (11,9%) случаях в группе 1 и в 7 (31,8%) случаях в группе 2, $p=0,089$. При сохраняющейся неясной клинической картине, несмотря на использование всех современных средств диагностики, включающих УЗИ, рентгенологические и эндоскопические методы, выполняли диагностическую лапароскопию. В большинстве случаев это позволяло уточнить диагноз и определить дальнейшую тактику лечения. При технической возможности оперативное вмешательство старались заканчивать ЛС способом, что предотвращало последующее вторичное инфицирование послеоперационных ран. Только при отсутствии возможности адекватной санации гнойных очагов ЛС методом выполняли лапаротомию.

Приведем следующий клинический пример в качестве демонстрации эффективного сочетания современных методик лечения интраабдоминальных инфекций и рациональной АМТ.

Больная А., 77 лет, поступила в августе 2017 года в плановом порядке с диагнозом рак печеночного изгиба ободочной кишки для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике хирургического лечения. На вторые сутки госпитализации, после проведения предоперационного обследования выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопически-ассистированной правосторонней гемиколэктомии. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, однако на 4-е сутки после операции стали нарастать явления дыхательной недостаточности, по поводу чего была переведена в отделение реанимации, начата АМТ согласно Протоколу Пироговского центра. При дообследовании диагностирован асцит-перитонит, в экстренном порядке выполнена диагностическая лапароскопия, лапаротомия, назоинтестинальная интубация тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости. В дальнейшем пациентку вели в соответствии с тактикой запланированных программных санационных лапаротомий. Клиническое течение заболевания ухудшило развитие острой перфоративной язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, потребовавшей экстренной релапаротомии, ушивания острой язвы, санации и редренирования брюшной полости. Пациентке было выполнено 5 программных санационных релапаротомий через день, неодно-

кратно выполняли коррекцию проводимой АМТ по результатам регулярных бактериологических исследований из очагов инфекций. В качестве этапного метода ведения раны выполнена установка компонентов сорбирующей вакуумно-аспирационной системы в брюшную полость. После третьей перевязки с использованием компонентов сорбирующей вакуумно-аспирационной системы отмечено купирование явлений перитонита, компоненты вакуумно-аспирационной системы удалены, налажено проточное дренирование брюшной полости. Мышечно-апоневротические слои раны сведены, подкожная часть раны ввелась открытым путем в виду закономерного развития инфекционного процесса в ней. В дальнейшем на фоне проводимой консервативной терапии отмечалась положительная динамика, на 40-е сутки переведена в профильное отделение, на 48-е сутки после окончательного заживления ран сняты швы. На 54-е сутки после операции больная выписана в удовлетворительном состоянии.

В качестве иллюстрации мультидисциплинарного подхода к лечению осложненных пациентов колопроктологического профиля, включающего сочетание современных МИТ и эффективное назначение стартовой эмпирической АМТ в случае развития инфекций, вызванных резистентными штаммами возбудителей, приводим следующий пример.

Пациент П., 67 лет, в июне 2017 года поступил в экстренном порядке во 2-хирургическое отделение Пироговского центра с жалобами на боли в левой половине живота и левой верхней конечности. Из анамнеза было известно, что за 9 дней до госпитализации упал с высоты собственного роста, ударился левой половиной живота, получил две резанные раны в области левого локтевого сустава. Обратился за медицинской помощью в травмпункт, где была выполнена первичная хирургическая обработка ран локтевой области. При УЗИ брюшной полости данных за травматическое повреждение внутренних органов не выявлено. Со дня получения травмы отмечал боли в левых отделах живота, повышение температуры тела до $37,7^{\circ}\text{C}$. На 9 сутки после травмы повторно осмотрен в поликлинике. По данным УЗИ брюшной полости отмечалось умеренное количество жидкости в левом латеральном канале, в общем анализе крови лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/\text{л}$. В свя-

зи с подозрением на внутрибрюшное кровотечение был направлен на экстренную госпитализацию.

При поступлении у больного взяты общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма, выполнена рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы. Данных за внутрибрюшное кровотечение выявлено не было. По результатам комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования больному был выставлен диагноз: ушиб нисходящей ободочной кишки, интрамуральная гематома стенки нисходящей ободочной кишки, реактивный выпот в левой подвздошной области, инфицированные раны в области левого локтевого сустава. С учетом тяжести состояния был переведен в специализированное ОАРИТ, где начата эмпирическая АМТ по 1 типу для инфекций мягких тканей согласно Протоколу Пироговского центра. В связи с постепенным увеличением количества выпота в левой подвздошной области по данным УЗИ, выполненных в динамике, проведено чрескожное наружное дренирование отграниченного скопления жидкости в левой подвздошной области под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Полученная при этом жидкость серозного характера направлена на бактериологическое исследование. На 3-е сутки после операции отмечено изменение характера отделяемого по дренажу, выполнена контрольная фистулография, при которой диагностировано сообщение полости в левой подвздошной области с толстой кишкой. Рентгенологическая картина трактована как посттравматический формирующийся неполный наружный толстокишечный свищ. Учитывая дисфункцию дренажа, пациенту было выполнено повторное чрескожное наружное редренирование скопления жидкости в левой подвздошной области под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. По результатам контрольной КТ органов брюшной полости и малого таза у больного диагностированы признаки миграции кончика дренажной трубки через свищевое отверстие в просвет ободочной кишки. Учитывая отграниченность процесса, отсутствие перитонита и стабильное состояние пациента было запланировано плановое оперативное вмешательство в объеме коррекции положения дренажной трубки под ультразвуко-

вым и рентгенологическим контролем с эндоскопической ассистенцией. Во время операции при колоноскопии у больного были выявлены признаки некроза стенки ободочной кишки. При последующей диагностической лапароскопии выявлен некроз нисходящей ободочной и сигмовидной кишки с перфорацией и образованием параколического абсцесса. Учитывая характер поражения, пациенту было проведено экстренное оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, левосторонней гемиколэктомии с выведением концевой трансверзостомы. В дальнейшем проводили АМТ по 2 типу для интраабдоминальной инфекции согласно Протоколу Пироговского центра, которую многократно корректировали по результатам бактериологических исследований с привлечением клинического фармаколога. На 2-е сутки после левосторонней гемиколэктомии в связи с развитием брадикардии больному выполнена имплантация электрода временного электрокардиостимулятора. Через сутки после манипуляции диагностировано инфицирование послеоперационной раны, разведены края раны, проводили местное лечение, ежедневную санацию раны, перевязки с использованием противовоспалительных и противомикробных мазей. На фоне проводимой консервативной терапии отмечалась положительная динамика, на 5-е сутки был удален временный электрокардиостимулятор, на 8-е сутки пациент переведен во 2 хирургическое отделение Пироговского центра, где продолжена проводимая терапия. После полного очищения раны больному на 15-е сутки после операции наложены вторичные швы, отменена АМТ. В последующем у больного отмечалось формирование воспалительного инфильтрата в левой подвздошной области, в связи с чем на 22-е сутки возобновлена АМТ согласно рекомендациям клинического фармаколога. По данным КТ диагностировано отграниченное скопление жидкости в брюшной полости, которое было дренировано в просвет культи прямой кишки при выполнении ректосигмоскопии. В дальнейшем на фоне проводимой АМТ отмечалась положительная динамика за счет нормализации температурной реакции, септических маркеров. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 4 месяца больной в плановом порядке поступил в 2 хирургическое отделение Пироговского центра с жалобами на наличие колостомы для решения во-

проса о возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции на толстой кишке.

После проведения предоперационного дообследования пациенту в плановом порядке выполнена реконструктивно-восстановительная операция на толстой кишке с ликвидацией трансверзостомы, наложением трансверзо-сигмоанастомоза. Интраоперационно были выявлены, вскрыты и дренированы 2 абсцесса левого поддиафрагмального пространства. Гнойное отделяемое, полученное из полости абсцессов, было отправлено на бактериологическое исследование. С учетом выявленных интраоперационно изменений больному в послеоперационном периоде назначена эмпирическая АМТ для интраабдоминальных инфекций 2 типа (с учетом проводимых ранее неоднократных курсов АМТ) – эртапенем по 1 г 1 раз в сутки + ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки. По результатам бактериологического исследования получен полирезистентный штамм *Sphingomonas (P.) paucimobilis*, сохраняющий чувствительность к карбапенемам. Выполнена деэскалация – отменен ванкомицин, антибактериальная терапия продолжена в течении 7 дней. В послеоперационном периоде у больного осложнений не выявлено, выписан в удовлетворительном состоянии.

Данный клинический пример демонстрирует успех сочетания различных современных методик лечения колопроктологических больных с рациональным подходом к назначению АМП. В первую госпитализацию больной первично перенес дренирование с использованием МИТ, что позволило ограничить инфекционный процесс и в дальнейшем выполнить оперативное вмешательство ЛС способом. В дальнейшем больному предстояло перенести еще ряд повторных миниинвазивных вмешательств, включающих дренирование под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, а также использование эндоскопических технологий как в качестве диагностики, так и в качестве лечения, что позволило предупредить перекрестное инфицирование и достичь благоприятного исхода заболевания у тяжелого больного с коморбидностью. Во время вторичной госпитализации при интраоперационном выявлении ГСО были учтены факторы риска наличия резистентных возбудителей, что позволило назначать эффективную стартовую эмпи-

рическую терапию, на фоне которой послеоперационный период протекал гладко, на 7-е сутки после операции пациент был выписан.

Оценивая вторичные исходы в группах больных колопроктологического профиля, статистически значимых различий в общей длительности госпитализации ($15,5 \pm 8,8$ дней (1) и $16,6 \pm 9,3$ дня (2), $p=0,402$) и послеоперационном периоде нахождения в стационаре ($12,6 \pm 7,8$ дня (1) и $12,5 \pm 7,9$ дней (2), $p=0,885$) выявлено не было. Число случаев, завершившихся летальным исходом значимо не различалось в сравниваемых группах (2 (2,1%) в группе 1 и 1 (1%) в группе 2, $p=0,616$). Вторичные исходы у больных колопроктологического профиля представлены на рисунке 7.

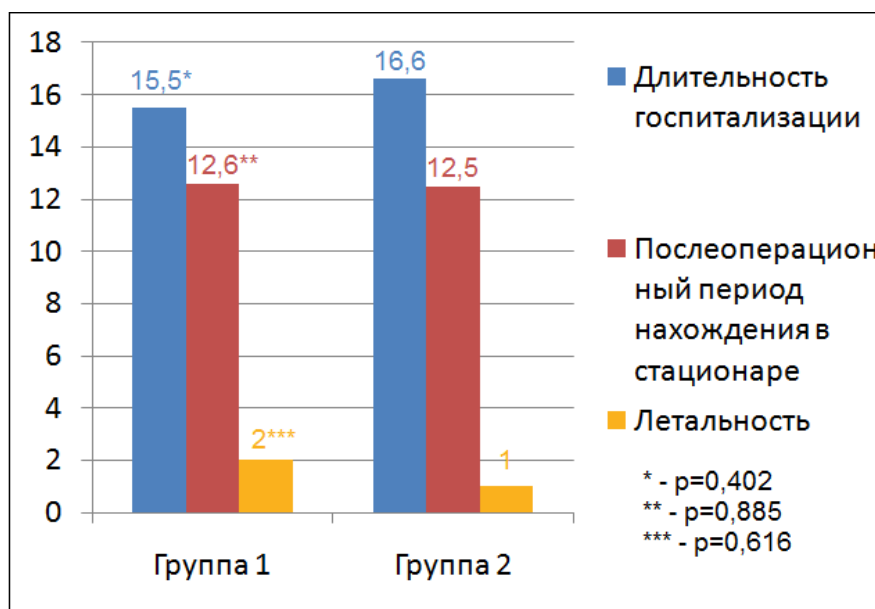


Рисунок 7. Динамика длительности нахождения в стационаре и летальности у больных колопроктологического профиля.

Как видно из вышеприведенных данных, после организации мероприятий по контролю антимикробной терапии и существенного снижения потребления АМП непосредственные результаты хирургического лечения колопроктологического больных не ухудшились. Частота и структура ГСО, повторно выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах была сопоставима. При этом сокращение потребления АМП закономерно привело к уменьшению количества осложнений использования антибиотиков, благодаря чему в интервенционном периоде удалось избежать случаев ААД. Сочетанное использование СКАТ и совре-

менных хирургических технологий позволило ограничить вторичную контаминацию и перекрестное инфицирование, снизить уровень АБР микроорганизмов-возбудителей ГСО, что позволило повысить эффективность лечения больных колпроктологического профиля.

Заключение

Проблема ГСО у оперированных больных колоректального профиля остается актуальной проблемой хирургии. Внедрение МИТ позволяет несколько уменьшить количество поверхностных ИОХВ, однако частота ГСО в хирургической колопроктологии остается на высоком уровне. Наиболее часто развиваются такие осложнения, как инфицирование послеоперационных ран и интраабдоминальные осложнения, последние чаще всего возникают в результате НА и представлены внутрибрюшными абсцессами и перитонитом. Нередко возникают явления послеоперационной кишечной непроходимости различного генеза и экстраабдоминальные осложнения. Возникновение ГСО в колопроктологии нередко требует назначения АМП. Последние относятся к одной из наиболее потребляемых групп лекарственных средств, однако их использование часто нерационально. При этом нерациональное использование антибиотиков, помимо типичных осложнений АМТ, имеет еще одну негативную сторону – рост и распространение АБР микроорганизмов, что является серьезной угрозой не только для отдельно взятого стационара, но и в глобальном смысле для человечества. Сегодня уже не вызывают удивления внебольничные инфекции, в том числе при воспалительных заболеваниях толстой кишки, вызванные резистентными микроорганизмами. Лечение инфекций, вызванных резистентными штаммами возбудителей, представляет собой сложную задачу. Неадекватная стартовая АМТ, в свою очередь, еще больше ухудшает течение и прогноз заболевания, увеличивает стоимость лечения, замыкая порочный круг и ложась тяжелым бременем на плечи здравоохранения. Наряду с тенденцией к снижению появления новых эффективных АМП это приводит к пониманию того, что в решении проблемы АБР ключевую роль должно играть не ожидание появления новых антибиотиков, а организация мероприятий, направленных на разумное применение имеющихся АМП и ограничение распространения резистентных микроорганизмов. Достижение этих целей возможно путем применения программ по рациональному использованию АМП, одним из основных компонентов которых является формирование протоколов ПАП и эмпирической АМТ, основанных на данных о локальной АБР.

В настоящее время необходимость профилактического применения АМП в колоректальной хирургии не вызывает сомнения — в литературе дискутируются вопросы не о том, нужна ли ПАП, а о том, какой антибиотик и в каком режиме следует применять в том или ином случае с точки зрения максимальной клинической эффективности и фармакоэкономической обоснованности. В российских национальных рекомендациях подчеркивается, что при проведении ПАП необходимо учитывать локальные данные о возбудителях ИОХВ и их чувствительность к препаратам.

Наиболее важными критериями ПАП являются время, пути введения и сроки прекращения ПАП. Общеизвестным является парентеральный путь введения АМП за 30-60 минут до выполнения кожного разреза, повторное введение в случае продолжительности операции более периода полувыведения используемого препарата, что обеспечивает его оптимальную концентрацию в сыворотке крови во время операции. Пролонгирование ПАП свыше 24 часов является неэффективным и нецелесообразным, так как это несет в себе риски селекции АБР микрофлоры и может пагубно влиять на макроорганизм, приводя к ряду побочных действий, наиболее грозным из которых является развитие ААД.

В настоящее время недостаточно убедительных исследований, подтверждающих преимущество тех или иных групп АМП в профилактике ГСО в колоректальной хирургии. Учитывая то, что операции на толстой и прямой кишке сопровождаются вскрытием просвета кишечника и контаминацией раны населяющей ее микрофлорой, ПАП должна быть направлена как на аэробных, так и на анаэробных микроорганизмы. Также, помимо Гр⁺ микроорганизмов, наиболее часто вызывающих раневые инфекции, следует учесть роль Гр⁻ микрофлоры, населяющей толстую и прямую кишку. Стоит подчеркнуть, что применение препаратов экстраширокого спектра с профилактической целью не может быть признано рациональным в связи с риском селекции резистентных микроорганизмов. Учитывая значимую роль ЖКТ в развитии ГСО в колоректальной хирургии, перспективным направлением профилактики ГСО является использование СДЖКТ с целью влияния на условно-патогенную микрофлору кишечника.

Однако на практике часто можно столкнуться с ошибками в проведении ПАП, наиболее распространенными из которых являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП, отказ от ПАП или пролонгирование ее свыше 24 часов, порой достигающее 5-7 суток послеоперационного периода. Основными причинами необоснованно длительного применения антибиотиков с профилактической целью в колопроктологии является убежденность врачей-хирургов в значимо более высоком риске развития ГСО в послеоперационном периоде в связи с выполнением операции на органе с исходно высоким уровнем контаминации разнообразными микроорганизмами, в связи с чем короткий курс ПАП является недостаточным и менее эффективным с точки зрения предотвращения развития как ИОХВ, так и инфекций другой локализации.

В свою очередь нерациональное применение ПАП приводит к избыточному антибактериальному давлению на естественную микробиоту больного колопроктологического профиля, что приводит к вытеснению чувствительных микроорганизмов, и возникающие впоследствии инфекции вызываются микроорганизмами уже обладающими механизмами резистентности к АМП, что делает последующую терапию ГСО крайне трудноразрешимой задачей.

Адекватная и своевременно назначенная АМТ в совокупности с полноценно выполненным хирургическим компонентом способны предотвратить дальнейшую генерализацию инфекционного процесса и развитие ПОН. Антибактериальная терапия должна быть назначена сразу при диагностике ГСО. Назначение АМП в поздние сроки значительно ухудшает прогноз и риск неблагоприятного исхода у больных с ГСО. Учитывая то, что на идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам уходит в среднем 1,5-3 рабочих дня, стартовый выбор антибиотика приходится делать эмпирически. В условиях растущей АБР решению этой задачи способствует создание протокола эмпирической АМТ, основанного на локальных данных об антибиотикорезистентности, включающего схемы АМТ инфекций различной локализации с указанием выбора АМП, дозирования, пути и режима введения с учетом риска наличия резистентных микроорганизмов

Проведение АМТ должно проводиться по деэскалационному принципу, согласно которому на первом этапе назначение эмпирической АМТ должно происходить с максимальным охватом всех потенциальных возбудителей определенной локализации с учетом факторов риска резистентной флоры и основываться на локальных микробиологических данных. Назначение адекватной стартовой АМТ является ключевым фактором для достижения положительного результата в лечении больных с ГСО. Перед назначением эмпирической АМТ необходимо проведение стратификации больных по риску наличия резистентных микроорганизмов. После идентификации возбудителя с определением его чувствительности, при необходимости должна проводиться коррекция терапии (эскалация, деэскалация).

Неуклонный рост АБР микроорганизмов в Пироговском центре послужил поводом для начала поэтапного внедрения с 2013г. СКАТ, когда был сформирован единый реестр микроорганизмов, на основе которого были созданы протоколы ПАП и эмпирической АМТ. Проводилось ежегодное обновление реестра микроорганизмов с последующей коррекцией Протоколов. Одной из главных проблем внедрения было несоблюдение принципов и рекомендаций, указанных в Протоколах. В связи с чем на базе общехирургического отделения многопрофильного стационара Пироговского центра было проведено интервенционное исследование с историческим контролем. Началом интервенции стал январь 2017г., когда был внедрен комплекс мероприятий, включающий формирование мультидисциплинарной команды специалистов, принимающих ключевые решения по применению АМП, систему инфекционного контроля в хирургическом отделении, проведение регулярных образовательных мероприятий с медицинским персоналом, внедрение протоколов по ПАП и эмпирической АМТ внутренний аудит исполнения Протоколов с разбором клинических случаев и оценкой эффективности антибиотикотерапии и ее осложнений. Для контроля соблюдения вводимого комплекса мероприятий в хирургическое отделение был включен специалист-хирург по антимикробной терапии. В конце 2016г. был проведен согласительный семинар с участием главного врача стационара, команды клинических фармакологов, заведующего хирургическим отделением, врачей-хирургов, непосредственно участвующих в

лечебном процессе больных колопроктологического профиля, специалиста-хирурга по антимикробной терапии, в ходе которого были обсуждены варианты и принята схема проведения ПАП, достигнут консенсус в вопросе строго соблюдения принципов рационального использования АМП в профилактике и лечении ГСО в хирургической колопроктологии.

С целью оценки эффективности СКАТ в профилактике и лечении ГСО были рассчитаны частота и этиология инфекционных осложнений, частота и структура повторных оперативных вмешательств, показатели качества использования АМП в профилактических и лечебных целях, длительность госпитализации и летальность.

В исследование, в соответствии с критериями включения и исключения, вошли 200 пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017г. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: контрольную группу (1) составили 97 пациентов, оперированных в 2016г.; в основную группу (В) вошли 103 больных, оперированных в 2017г. В каждой группе были сформированы две когорты больных. В подгруппу 1а и 2а вошли больные, которым проводилась ПАП. В подгруппу 1б и 2б вошли пациенты с инфекционными осложнениями, требующими проведения АМТ. Большая часть больных в обеих группах оперированы по поводу колоректальной онкопатологии – 150 пациентов, при этом в 127 случаях операции выполнялись с использованием видео-ассистированных методик. В плановом порядке оперировано 183 пациента. Группы были сбалансированы по возрасту, основной и сопутствующей нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства. Имели место значимые различия между группами исследования по половому составу, однако с учетом методологии исследования у врачей, принимавших участие в отборе и лечении пациентов, не было возможности влиять на данный показатель, кроме того, указанные различия не оказали существенного воздействия на основные результаты исследования. В когорту больных, которым проводилась ПАП вошли 175 больных: 84 в группе 1а и 91 в группе 2а. В когорту больных, которым требовалось назначение АМП с лечебной целью, вошли 62 случая: по 31 больному в группах 1б и 2б.

В интервенционном периоде у когорты больных колопроктологического профиля с профилактическим применением АМП отмечено существенное снижение потребления антибиотиков за счет сокращения длительности их профилактического применения в периоперационном периоде. Так продолжительность ПАП в колоректальной хирургии статистически значимо уменьшилась в среднем с $5,5 \pm 2,6$ до $1,9 \pm 2,3$ суток, $p < 0,001$. При этом общее использование АМП в профилактических целях у больных колопроктологического профиля снизилось более чем в 2,5 раза, с 473 Defined Daily Dose до 182 DDD, а среднее потребление на одного больного с $5,6$ DDD до 2 DDD. В свою очередь уменьшение использования АМП не привело к увеличению частоты и изменению структуры ИОХВ в исследуемых группах. В группе 1а ПО зарегистрированы у 22 (26,2%) больных, в группе 2а – у 22 (24,2%), $p = 0,862$. При этом количество поверхностных ИОХВ статистически значимо не различалось и составило 4 (4,8%) в группе 1а и 9 (9,9%) в группе 2а, $p = 0,254$. Количество ИОХВ области/органа также не отличалось в группах исследования – 4 (4,8%) и 8 (8,8%), соответственно, $p = 0,375$. Некоторое увеличение общего количества ИОХВ в основной группе можно объяснить более строгим контролем за выявлением и фиксацией этих осложнений в интервенционном периоде. При сравнении инфекции, не связанных с областью операции, достоверных различий не было выявлено, так число инфекций других локализаций составило 10 (11,9%) в группе 1а и 8 (8,8%) в группе 2а, $p = 0,620$. По количеству остальных, в том числе неинфекционных, осложнений группы были сопоставимы (11,9% (1а) и 11% (2а), $p = 0,288$). Оценивая вторичные исходы у данной когорты пациентов различий в исследуемых группах в длительности госпитализации, послеоперационном периоде нахождения в стационаре и летальности выявлено не было.

Уменьшение потребления АМП отмечено и у когорты больных, которым применялись антибиотики с лечебной целью, однако эти изменения не были столь значимыми: средняя продолжительность использования АМП у группы 1б составила 13,8 дней, у группы 2б – 13,6 дней, $p = 0,938$, общее потребление АМП снизилось с 823 DDD до 691 DDD, а среднее потребление антибиотиков на одного

больного с 26,5 DDD до 22,3 DDD. При оценке количества и структуры ГСО, по поводу которых проводилась АМТ, длительности госпитализации и количества летальных исходов в исследуемых группах статистически значимых различий не было выявлено. При анализе проводимой АМТ выявлено существенное повышение приверженности рекомендациям Протокола в интервенционном периоде: группе 1б Протоколу следовали в 10 (33,3%) случаях, тогда как в группе 2б число случаев соответствия Протоколу составило 21 (63,6%) случай, $p=0,023$. Это повысило эффективность стартовой эмпирической АМТ за счет уменьшения количества случаев резистентности микроорганизмов, выявленных при первичных посевах, к назначенному АМП: в группе 1б в 9 (30%) случаях при первичном посеве из очага инфекции выявлены микроорганизмы, которые были устойчивы к первично назначенной схеме эмпирической АМТ, тогда как в группе 2б число таких случаев несоответствия АМТ чувствительности микроорганизмов составило 2 (6,1%), $p=0,019$. Соблюдение Протокола также привело к статистически значимому увеличению частоты деэскалации АМТ: 1 (3,3%) случай в группе 1б, 8 (24,2%) случаев в группе 2б, $p=0,028$. Выявленные изменения позитивно отразились как в уменьшении резистентности микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, так и на потенциальном снижении стоимости лечения АМП. При анализе длительности госпитализации, послеоперационном периоде нахождения в стационаре и летальности статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

В целом внедрение мероприятий СКАТ в профилактику и лечение ГСО у больных колопроктологического профиля привело к снижению общего потребления АМП в группах исследования в 1,5 раза, с 1296 DDD до 873 DDD и среднего потребления на одного больного с 16,1 DDD до 12,2 DDD. Эти изменения благоприятно повлияли на качество лечения больных колопроктологического профиля за счет уменьшения излишнего антибактериального давления на аутохтонную кишечную микробиоту, что закономерно отразилось на снижении уровня резистентности штаммов, вызывающих ГСО в хирургической колопроктологии

Об изменении АБР судили на основании обработки данных о 119 штаммах возбудителей ГСО в хирургической колопроктологии (51 штамм был получен от больных в группе 1 и 68 штаммов от больных в группе 2). Анализ этиологии возбудителей ГСО у пациентов, перенесших операции на толстой и прямой кишке, показал, что в преинтервенционном периоде главенствующая роль принадлежала Гр- микробиоте, общая доля которой составила 66,7%. В интервенционном периоде ее доля несколько снизилась и составила 52,9%. Увеличение роли Гр+ микроорганизмов в группе 2, вероятнее всего, могло быть связано с некоторым увеличением количества поверхностных ИОХВ в интервенционном периоде. Доминирующим микроорганизмом в обеих группах являлась *E. coli*: в группе 1 частота ее выявления составила 15 (29,4%), в группе 2 - 12 (17,6%), $p=0,184$). На втором месте по частоте выявления был другой представитель энтеробактерий – *K. pneumoniae*, чья доля уменьшилась с 12 (23,5%) до 9 (13,2%), $p=0,224$. В группе 2 увеличилась доля типичных возбудителей поверхностных ИОХВ, таких как *S. epidermidis* с 6 (11,8%) до 11 (16,1%), $p=0,602$, и *S. aureus* с 1 (1,7%) до 7 (7,3%), $p=0,236$, что связано с увеличением выявляемости поверхностных ИОХВ и частоты посевов из ран. В группе 1 к наиболее часто выявляемым возбудителям также относились *E. faecalis* (5,9%) и *E. faecium* (5,9%), в группе 2 - *Streptococcus spp* (10,3%).

В группе 1 отмечено уменьшение выявления резистентных штаммов доминирующего возбудителя инфекций в хирургической колопроктологии *E. coli*: в группе 1 выявлено 12 (80%) резистентных штаммов *E. coli*, в группе 2 - 7 (58,3%) штаммов, однако эти изменения были статистически незначимы, $p=0,398$. Частота выявления резистентных штаммов *K. pneumoniae* у больных колопроктологического профиля уменьшилось с 11 (91,6%) до 4 (44,4%) в группах исследования, $p=0,046$. Также отмечено некоторое уменьшение выявления резистентных штаммов *E. faecalis* с 3 (100%) до 2 (50%), $p=0,428$. Частота выявления резистентных штаммов *S. epidermidis*, *E. faecium*, *Streptococcus spp.* и *S. aureus* существенно не изменилась.

Одним из основных результатов исследования стало снижение общей доли возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО в колоректальной хирургии с 24 (47,1%) до 12 (17,7%), $p < 0,001$. В группе 1 отмечено статистически значимое снижение числа инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriales spp.* с 33,3% до 11,8%, $p < 0,01$, среди которых частота выявления карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* снизилась с 7,8 до 0%, $p = 0,031$. Некоторое снижение резистентности отмечено у неферментирующих Гр- бактерий с 9,8% до 4,4% ($p = 0,286$), ванкомицинрезистентного *E. faecium* с 3,9% до 1,5% ($p = 0,576$), однако эти изменения были статистически незначимы.

Внедрение мероприятий СКАТ в интервенционном периоде привело к качественному изменению структуры возбудителей ГСО в хирургической колопроктологии за счет статистически значимого снижения числа инфекций, вызванных АБР штаммами с 84,3% до 50,0%, $p < 0,001$. Выявленные изменения были обусловлены в первую очередь значимым уменьшением количества MDR-штаммов с 70,6% в группе 1 до 44,1% в группе 2, $p = 0,005$. При этом число инфекций, вызванных XDR-штаммами значимо не различалось в группах исследования (13,7% и 5,9% в группах 1 и 2, соответственно, $p = 0,202$), а панрезистентных микроорганизмов в обеих группах выявлено не было.

Сокращение потребления антибиотиков у больных колопроктологического профиля закономерно привело к существенному уменьшению осложнений самой АМТ, таких как ААД. Так в контрольной группе было выявлено 5 (5,9%) случаев ААД, тогда как в основной таких случаев зарегистрировано не было, $p = 0,024$.

Возникновение ГСО привело к выполнению 56 повторных оперативных вмешательств у 10 (10,3%) больных из группы 1 и у 9 (8,7%) больных из группы 2, $p = 0,811$. Общее количество повторных операций несколько уменьшилось в интервенционном периоде, однако эти изменения были обусловлены более частым выполнением повторных санационных релапаротомий в группе 1, что не было связано напрямую с характером интервенционных мероприятий. В группе 1 было выполнено 34 повторных операции, в группе 2 - 22, $p = 0,040$. В остальном струк-

тура повторных хирургических вмешательств существенно не различалась в исследуемых группах.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного нами исследования, продемонстрировали, что внедрение мероприятий СКАТ позволило добиться существенного снижения использования АМП в профилактике и лечении ГСО в хирургической колопроктологии. Сократилась длительность профилактического использования антибиотиков, при этом отказ от пролонгированной антибиотикопрофилактики не привел к увеличению числа послеоперационных осложнений. Внедрение СКАТ привело к оптимизации использования АМП в лечении ГСО у больных колопроктологического профиля за счет увеличения числа случаев соответствия схем эмпирического применения антибиотиков Протоколу и, как следствие, совпадения чувствительности микроорганизмов, вызвавших ГСО, и стартовой антибиотикотерапии, росту доли пациентов, которым была проведена деэскалация. Оптимизация использования антибиотиков в хирургической колопроктологии привела к снижению избыточного антибактериального давления на естественную микробиоту кишечника, что наряду с использованием МИТ и вакуум-аспирационных систем, позволяющих ограничить перекрестное инфицирование больных, отразилось на снижении доли послеоперационных ГСО, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе снизилась частота выявления наиболее опасных в плане развития механизмов резистентности микроорганизмов группы ESKAPE. При этом за счет существенного сокращения использования АМП удалось избежать случаев ААД у пациентов в интервенционном периоде без значимого влияния на частоту и структуру ПО, что улучшило клинические исходы больных колопроктологического профиля. Реализация мероприятий СКАТ на уровне отдельного хирургического подразделения позволила улучшить условия для рационального использования АМП без потери в качестве лечения больных колопроктологического профиля.

Выводы

1. Выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики у хирургических больных колопроктологического профиля приводит к значительному сокращению потребления антимикробных препаратов с 473 DDD до 182 DDD за счет уменьшения длительности профилактического применения антибиотиков с 5,5 до 1,9 дней, $p < 0,001$ без увеличения числа послеоперационных гнойно-септических осложнений.
2. Соблюдение принципов стратегии контроля антимикробной терапии в хирургической колопроктологии повышает приверженность к исполнению протоколов эмпирической антибактериальной терапии с 33,3% до 63,6%, $p=0,023$, снижает частоту несовпадений назначенных схем эмпирической антибиотикотерапии и чувствительности микроорганизмов в первичных посевах с 30% до 6,1%, $p=0,019$, увеличивает количество случаев деэскалации при использовании антибиотиков с 3,3% до 24,2%, $p=0,028$, что снижает «параллельный ущерб» применения антибиотиков и делает проводимую антимикробную терапию более рациональной и эффективной.
3. Внедрение стратегии контроля антимикробной терапии в сочетании с использованием миниинвазивных технологий при профилактике и лечении гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии позволяет достигнуть сокращения доли инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов с множественной устойчивостью к антибиотикам с 84,3% до 50%, $p < 0,001$, за счет значимого уменьшения распространенности возбудителей группы ESKAPE в этиологии инфекционных осложнений у этой группы больных с 47,1% до 17,7%, $p < 0,001$. Частота инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами Enterobacterales снижается с 33,3% до 11,8%, $p < 0,01$, карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae* с 7,8 до 0%, $p=0,031$.
4. Применение протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии, системы инфекционной безопасности в рамках стратегии контроля антимикробной терапии приводит к сокращению обще-

го потребления антибиотиков с 1296 до 873 DDD, в том числе на одного больного с 16, до 12,2 DDD, снижает количество случаев антибиотик-ассоциированной диареи с 5 (5,9%) до 0, $p=0,024$. При этом значимого влияния на частоту и структуру послеоперационных инфекционных осложнений, число повторных оперативных вмешательств, длительность госпитализации, летальность у хирургических больных колопроктологического профиля не отмечается.

Практические рекомендации

1. С целью повышения эффективности и безопасности периоперационной антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии целесообразно формирование и внедрение протокола, учитывающего локальные особенности отдельного учреждения здравоохранения. Периоперационное применение антибиотиков при операциях на толстой и прямой кишке не должно превышать 24 часов. Наличие инвазивных устройств, послеоперационных швов, нарушение функции кишечника, риски развития инфекционных осложнений вне области хирургического вмешательства, связанные с послеоперационной иммобилизацией и сопутствующей патологией, не являются показаниями к пролонгированию периоперационной антибиотикопрофилактики.
2. Формирование стратегии контроля антимикробной терапии, позволяющей снизить число случаев нерационального применения антибиотиков в хирургической колопроктологии, должно быть основано на национальных и международных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению хирургических инфекций с учетом имеющихся ресурсов лечебного учреждения. Наиболее эффективными элементами стратегии являются мультидисциплинарная команда, включающая администрацию стационара, специалистов по антимикробной терапии и лечению хирургической инфекции, протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антимикробной терапии, основанные на данных о локальной антибиотикорезистентности, система инфекционного контроля и образовательные программы для медицинского персонала хирургических отделений.
3. Достижение уменьшения доли антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов-возбудителей гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии требует жесткого соблюдения протоколов применения антибиотиков с профилактической и лечебной целью, использования миниинвазивных хирургических технологий при дренировании гнойных очагов, контактной изоляции пациентов с инфекцией, вызванной микроорганизмами с множественной устойчивостью к антибиотикам, высокой комплаентности к соблюдению мероприятий по гигиене рук при лечении данной категории больных.

4. Основными критериями оценки безопасности и эффективности стратегии контроля антимикробной терапии в хирургической колопроктологии являются доля инфекционных осложнений, вызванных микроорганизмами группы ESKAPE, длительность курса периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, уровень потребления антибиотиков с профилактической и лечебной целью, общие и послеоперационные сроки госпитализации, летальность. Необходима регулярная оценка указанных критериев не реже одного раза в год с целью своевременной коррекции протоколов и других мероприятий стратегии.

Список литературы

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Боргес, 2011. - 98 с.
2. Алексеев М.В., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза // Колопроктология. - 2015. - Т. 54, №4. - С. 46-56.
3. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря, А.А. Камалова, Т.С. Перепановой. - М.: [б.и.], 2014.
4. Багненко С.Ф., Захаренко А.А., Суворов А.Н. и др. Периоперационные изменения кишечного микробиоценоза у больных раком толстой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2016. - Т. 175, № 6. - С. 33-37.
5. Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., и др. Опыт применения и перспективы развития миниинвазивных навигационных и неинвазивных технологий в клинической практике Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2017. - Т. 12, № 4-1. - С. 52-60.
6. Войно-Ясенецкий В. Ф. (Архиепископ Лука) Очерки гнойной хирургии. - М. — СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 2000 - 704 с.
7. Гацких И.В., Кузнецов М.Н., Шалда Т.П., и др. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия в колопроктологии: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях». - К., [б.и.], 2015. - С. 137-138.
8. Гладышев Д.В., Коваленко С.А., Моисеев М.Е., и др. Робот-ассистированные операции в хирургии прямой кишки // Колопроктология. - 2015. - № 3. - С. 29-33.
9. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. - Женева: ВОЗ, 2001. - Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.
10. Глобальный план действия по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. - Женева: ВОЗ, 2016. - Режим доступа:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

11. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. - Т. 13, № 2. - С. 158-162.
12. Голуб А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная профилактика инфекций в области хирургического вмешательства в колоректальной хирургии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. - Т. 9, № 3. - С. 244-253.
13. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2013. - Т. 24, №3-4. - С. 46-49.
14. Гусаров В. Г. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы / В. Г. Гусаров, О. Э. Карпов, М. Н. Замятин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2017. - № 2. - С. 95-102.
15. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., и др. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 108-112.
16. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Дементенко М.В., и др. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре // Медицинский вестник юга России. - 2017. - Т. 8, № 1. - С. 51-59.
17. Гусаров В. Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., и др. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 4, № 33. - С. 24-28.
18. Гусаров В.Г., Нестерова Е.А., Лашенкова Н.Н., и др. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии

- контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре // Журнал эпидемиология и инфекционные болезни. - 2015. - Т. 20, № 5. - С. 11-18.
19. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В., и др. Клинические и фармако-экономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2015г. - Том 10, № 4. - С. 100-103.
20. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и др. Пресепсин в диагностике гнойных осложнений у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой при критических состояниях / Материалы XV сессии МНОАР - М.: [б.и.], 2014. - С. 16–17.
21. Демин А.А., Руднов В.А. Колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, после операций по поводу рака толстой кишки // Инфекции в хирургии. - 2007. - Т. 5, № 2. - С. 29-33.
22. Ефименко Н.А., Зеленский А.А., Середа А.П. Антибиотикопрофилактика в хирургии // Инфекции в хирургии. - 2007. - Т. 5, № 4. - С. 14-19.
23. Забихова А.Г., Абелевич А.И. Новый способ комплексной антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений при операциях на толстой кишке: Материалы III Международной научно-практической конференции "Высокие технологии в медицине". - 2010. - С. 54.
24. Захаренко А.А., Суворов А.Н., Шлык И.В. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции // Колопроктология. - 2016. - Т. 56, № 2. - С. 48-56.
25. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, - 2018. - 250 с.
26. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., и др. Интеграция миниинвазивных навигационных технологий в клиническую практику многопрофильного медицинского учреждения // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - Т. 12, № 2. - С. 25-32.

27. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., и др. Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях // Общая реаниматология. - 2016. - Т. 12, № 6. - С. 39-48.
28. Карпов О.Э., Максименков А.В., Степанюк И.В. и др. Лапароскопические и роботические технологии в лечении больных раком прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2016. - Т. 11, № 2. - С. 49-53.
29. Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Максименков А.В., и др. Результаты операций на ободочной кишке с использованием лапароскопических и роботических технологий // Колопроктология. - 2016. - Т. 55, № 1. - С. 40-47.
30. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д., и др. Возможности повышения периоперационной безопасности пациентов при раке толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2015г. - Т. 10, № 3. - С. 43-47.
31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки / Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., и др. - М.: [б. и.], 2014. - 19 с.
32. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки / Алиев В.А., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., и др. – М.: [б.и.], 2014.
33. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи / Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. - М.: [б. и.], 2017. - 24 с.
34. 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.
35. Кузьменков А.Ю., Азовскова О.В. Активность карбапенемов в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. - 2017. - Т 15, № 1. - С. 34-40.

36. Левит А.Л., Сидоренко С.В., Яковлев В.П., и др. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ) // Клиническая фармакология и терапия. - 2006. - Т. 15, № 2. - С. 14-21.
37. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. - Смоленск, 2009.
38. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., и др. - Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», - 2012. - 84 с.
39. Нехаев И. В. Сепсис у онкохирургических больных // Вестник РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН. - 2008. - Т 19, № 2 (72). - С. 75-78.
40. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда; отв. ред. к.м.н., доцент Д.Н. Проценко, к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. - 176 с.
41. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. - М.: [б.и.], 2015. - 162 с.
42. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии: Клинические рекомендации / Шелыгин Ю.А., Багненко С.Ф., Давыдов М.И. и др. М.: [б. и.], 2014. - 29 с.
43. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. - 220 с.
44. Петухова И.Н., Дмитриева К.В., Варлан Г.В. Подходы к профилактике хирургической раневой инфекции у онкологических больных // Современная онкология. - 2001. - Т. 3, №3. - С. 98-100.

45. Плешков В.Г., Голуб А.В., Беденков А.В., и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков в хирургических стационарах смоленской области // Инфекции в хирургии. - 2004г. - Т. 2, № 4. - С. 18-23.
46. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П., и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии // Инфекции в хирургии. - 2007г. - Т. 5, № 2. - С. 21-28.
47. Помазкин В.И. О влиянии тактики лечения опухолевой толстокишечной непроходимости на отдаленные онкологические результаты // Колопроктология. - 2015. - Т 53, №3. - С. 60-64.
48. Попова Е.В., Яковенко Э.П. Влияние нарушений кишечного биоценоза на формирование клинических проявлений у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2010г. - Т. 5, № 2. - С. 86-89.
49. Правосудова Н.А., Мельников В.Л. Проблема профилактики послеоперационных осложнений у онкологических больных // Журнал Новая наука: опыт, традиции, инновации. - 2016. - Т. 71, № 3-2. - С. 30-34.
50. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. - М.: [б. и.], 2018. – 36 с.
51. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки / Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. - М.: [б. и.], 2018. - 38 с. (196)
52. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения: Федеральные клинические рекомендации. - М.: [б. и.], 2014. - 42 с.
53. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. - М.: Издательство «Перо», 2018. - 156 с.
54. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. - Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. - 72 с.

55. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Федеральные клинические рекомендации / Биккулова Д.Ш., Заболотский Д.В., Ершова О.Н. и др. Москва: [б. и.], 2014. - 20 с.
56. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость - М., ПРОФИЛЬ, 2005. - 224 с.
57. Расулов А.О., Мамедли З.З., Кулушев В.М., и др. Миниинвазивные технологии в хирургии рака прямой кишки // Колопроктология. - 2014. - № 1. - С. 28-36.
58. Ромашов О.М., Ивжиц М.А., Родоман Г.В., и др. Роль антибиотикопрофилактики в реабилитации больных колоректальным раком после хирургического лечения // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2016. - № 1. - С. 32-42.
59. Савельев С.В., Филимонов М.И., Ерюхин И.А., и др. Хирургическое лечение перитонита // Инфекции в хирургии. - 2007. - Т. 5, № 2. - С. 7-9.
60. Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2013. - Т. 8, № 2. - С. 112-117.
61. Соловьев И.А., Навматуля А.Ю. Современный взгляд и подход к тактике лечения больных «дистальным» раком прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. - Т. 8, № 2. - С.125-130.
62. Старостина М.А., Афанасьева З.А., Губаева М.С. и др. Биоценоз кишечника у больных колоректальным раком // Практическая медицина. - 2012. - Т. 61, № 6. - С. 97-99.
63. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. / Под редакцией М.И. Давыдова, Е.М. Аксель - М., Издательская группа РОНЦ, 2014. - 226 с.
64. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В. и др. Опыт применения высокотехнологичных операций в хирургическом лечении рака прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2011. - Т. 6, № 4. - С. 49-53.

65. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. - М.: [б. и.], 2012. - 94 с.
66. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017г. № 2045-р.
67. Сухоруков В.П. Антибиотикопрофилактика в хирургии: Учебное пособие. - Киров, Кировская государственная медицинская академия, 2006. - 40 с.
68. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. - Т. 19. - № 1. - С. 42-48.
69. Французов В.Н. Хирургические инфекции – проблема современной медицины // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2006. - Т. 1, № 1. - С. 51-54.
70. Фролов С.А., Благодарный Л.А., Мусин А.И. Сравнение отдаленных результатов лапароскопической и открытой задне-петлевой ректопексии при лечении больных с выпадением прямой кишки // Колопроктология. - 2011. - № 3. - С. 114-116.
71. Хачатрян Н.Н., Карсотьян Г.С., Исаев А.И., и др. Послеоперационные инфекционные осложнения: профилактика и лечение в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов // Инфекции в хирургии. - 2017г. - Т. 15, № 1. - С. 41-49.
72. Хачатрян Н.Н., Чупалов М.О. Послеоперационные осложнения: современный взгляд на профилактику и лечение // Хирургическая практика. - 2013. - № 4. - С. 25-31.
73. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. - М.: [б. и.], 2015. - 109 с.

74. Хубезов Д.А., Пучков К.В., Огорельцев А.Ю. Выбор оптимальных границ передней резекции прямой кишки при ректальном раке // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2009. - Т. 4, № 1. - С. 53-59.
75. Шевченко Ю.Л., Азизова О.А., Гороховатский Ю.И., и др. Клиническое значение системного воспалительного ответа в кардиохирургии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2007. - Т. 2, № 2. - С. 28-36.
76. Шевченко Ю.Л., Азизова О.А., Гороховатский Ю.И., и др. Молекулярные механизмы развития системного воспалительного при кардиохирургических операциях // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2007. - Т. 2, № 1. - С. 70-74.
77. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., и др. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. - М.: Издание РАЕН, 2009. - 273 с.
78. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., и др. Выбор метода хирургического лечения осложненных форм рака толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 9-13.
79. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. - М.: Династия, 2015. - 448 с.
80. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Пилюев Д.В., и др. Роль антибиотикопрофилактики при ликвидации превентивных кишечных стом // Колопроктология. - 2016. - Т. 56, №2. - С. 25-31.
81. Шелыгин Ю.А., Головенко О.В., Головенко А.О., и др. Трансплантация фекальной микробиоты – перспективы применения при заболеваниях кишечника // Колопроктология. - 2015. - №4 - С. 65-73.
82. Шелыгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А. и др. Пероральная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений при резекции прямой кишки: проспективное рандомизированное исследование // Колопроктология. - 2019. - Т.18, № 1. - С. 74-81.

83. Шуркалин Б.К., Воленко А.В., Титков Б.Е. Послеоперационные осложнения в хирургии толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2009. - Т. 4, № 1. - С. 60-62.
84. Шуркалин Б.К., Воленко А.В., Титков Б.Е. и др. Современные возможности улучшения результатов хирургического лечения заболеваний толстой кишки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. - 2011. - Т. 6, № 3. - С. 41-42.
85. Щаева С.Н., Нарезкин Д.В. Колоректальный рак, осложненный кровотечением // Колопроктология. - 2016. - №2 (56). - С. 37-41.
86. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МА-РАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. - Т. 19. - № 1. - С. 37-41.
87. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические рекомендации / Под ред. Асланова Б.И., Зуевой Л.П., Любимова А.В., и др. - М.: [б. и.], 2014. - 60 с.
88. Яковлев С.В. Высокотехнологичная периоперационная антибиотикопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track // Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. - 2016. - № 12. - С. 43-48.
89. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. - 2016. - Т. 65, № 5-6. - С. 32-42.
90. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под ред С.В.Яковлева. = 2-е изд., перераб.и доп. - М.:Литтерра, 2015. - с. 421-36.

91. Clostridium difficile-ассоциированная диарея. Федеральные клинические рекомендации - М., 2017. - 24 с.
92. TNM Атлас / Ч. Виттекинд, Х. Асамура, Л. Х. Собин и др.; пер. с англ. - М.: Издательство Панфилова, 2017. - 400 с.
93. Anderson D.J., Podgorny K., Berrios-Torres S.I. et al. Strategies to prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update // Infection control and Hospital Epidemiology. - 2014. - V. 35, № 6. - P. 605-627.
94. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Critical Care Medicine. - 2001. - V. 29, № 7. - P. 1303-1310.
95. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Global Report on surveillance 2014. - Mode of access: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. - Date of access: April 2014.
96. Aroniadis O.C., Brandt L.J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future // Current Opinion in Gastroenterology. - 2013. - V. 29, № 1. - P. 79-84.
97. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant K. pneumoniae strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection // Clinical Infectious Diseases. - 2000. - № 30. - P. 55-60.
98. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management // Colorectal disease. - 2017. - V 19, № 1. - P. 37-66.
99. Bakken J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection // Anaerobe. - 2009. - V. 15, № 6. - P. 285-289.
100. Bantar C., Sartori B., Vesco E., et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance // Clinical Infectious Diseases. - 2003. - V. 37, № 2. - P. 180-186.
101. Borowski D.W., Bradburn D.M., Mills S.J., et al. Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes // British Journal of Surgery. - 2010. - V 97, № 9. - P.1416–1430.

102. Boyle N.H., Manifold D., Jordan M.H., et al. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection// Journal of the American College of Surgeons. - 2000. - V 191, № 5. - P.504.
103. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery // American Journal of Health-System Pharmacy. - 2013. - V. 70, № 3. - P. 195-283.
104. Bréchet N., Hékimiana G., Chastre J., et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2015. - V. 46, № 1. - P. 19-24.
105. Bruno-Murtha L.A., Bruschi J., Bor D., et al. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting // Infection Control Hospital Epidemiology. - 2005. - V. 26, № 1. - P. 81-87.
106. Burke J. F. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions // Surgery. - 1961. - № 50. - P. 161–168.
107. Carling P., Fung T., Killian A., et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years // Infection Control Hospital Epidemiology. - 2003. - V. 24, № 9. - P. 7699-7706.
108. Carmelli Y. Strategies for managing today's infections // Clinical Microbiology and Infection. - 2008. - V. 14, suppl 3. - P. 22-31.
109. Caviggioli F., Klinger F.M., Lisa A. et al. Matching biological mesh and negative pressure wound therapy in reconstructing an open abdomen defect // Case Reports in Medicine. - 2014. - Mode of access: doi: 10.1155/2014/235930.
110. Chereau N. et al. Management of malignant left colonic obstruction: is an initial temporary colostomy followed by surgical resection a better option? // Colorectal Disease. - 2013. - V. 15, № 11. - P. 646-653.
111. Chirouze C., Schuhmacher H., Rabaud C., et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever // Clinical Infectious Disease. - 2002. - V. 35, № 2. - P. 156-161.
112. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gramnegative bacilli isolated from patient with intra-abdominal in-

- fections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART) // *Surgical Infection*. - 2005. - V 6, № 4. - P. 439-448.
113. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection // *The New England Journal of Medicine*. - 1992. - V. 326, № 5. - P. 281-286.
114. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer // *The New England Journal of Medicine*. - 2004. - V. 350, № 20. - P. 2050-2059.
115. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. - 2010. - V 31, № 5. - P. 431-455.
116. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial // *The Lancet Oncology*. - 2009. - V. 10, № 1. - P. 44-52.
117. Cristaudo A.T., Jennings S.B., Hitos K. et al. Treatments and other prognostic factors in the management of the open abdomen: A systematic review // *Journal of Trauma Acute Care Surgery*. - 2017. - V 82, № 2. - P. 407-418.
118. Deierhoi R.J., Dawes L.G., Vick C. et al. Choice of intravenous antibiotic prophylaxis for colorectal surgery does matter // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2013. - V. 217, № 5. - P. 763-769.
119. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship // *Clinical Infectious Diseases*. - 2007. - №44. - P. 159-177.
120. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycinresistant enterococci in stool of colonized patients // *The New England Journal of Medicine*. - 2000. - V 343, № 26. - P. 1925-1932.

121. Eckmann C., Kujath P., Schiedeck T.H., et al. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach // International Journal of Colorectal Disease. - 2004. - V 19, № 2. - P.128-133.
122. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) / ECDC. - Stockholm: ECDC, 2015. - 118 p.
123. Hammond J., Lim S., Wan Y. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: an Evaluation of Clinical and Economic Outcomes // Journal of Gastrointestinal Surgery. - 2014. - V. 18, № 6. - P. 1176-1185.
124. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French ICUs // Critical Care Medicine. - 2004. - V 30, № 4. - P. 580-588.
125. Farrell D.J., Castanheira M., Mendes R.E. et al. In Vitro Activity of Ceftaroline against multidrug-resistant Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumonia: A review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010) // Clinical Infectious Diseases. - 2012. - V 55, suppl. 3. - P. 206-214.
126. Feinberg A.E., Elnahas A., Bashir S. et al. Comparison of robotic and laparoscopic colorectal resections with respect to 30-day perioperative morbidity // Canadian Journal of Surgery. - 2016. - V 59, № 4. - P. 262-267.
127. Finfer S., Bellomo R., Lipman J. et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units // Intensive Care Medicine. - 2004. - V. 30, № 4. - P. 589-596.
128. Geissler A., Gerbeuax P., Granier I., et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs // Intensive Care Medicine. - 2003. - V. 29, № 1. - P. 49-54.
129. Glimelius B., Tiret E., Cervantes A., et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. - 2013 - V. 24, suppl. 6. - P. 81-88.
130. Goldstein E, Citron DM, Peraino V, et al. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of

Pseudomonas aeruginosa // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2009. - V 53, № 12. - P. 5122-5126.

131. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H. et al. Shortterm endpoints of conventional versus laparoscopicassisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial // *The Lancet*. - 2005. - V. 365, № 9472. - P. 1718-1726.

132. Hohn A., Schroeder S., Gehrt A., et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock // *BMC Infectious Diseases*. - 2013. - V. 13, № 158. - P. 1-9.

133. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. - 1992. - V.13, № 10. - P. 606-608.

134. Itani K.M.F., Wilson S.E., Award S.S., et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery // *The New England Journal of Medicine*. - 2006. - V. 355, № 25. - P.2640-2651.

135. Jayne D., Pigazzi A., Marshall H. et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial // *Journal of the American Medical Association*. - 2017. - V. 318, № 16. - P. 1569-1580.

136. Johnson S., Gerding D.N. *C. difficile*-associated diarrhea // *Clinical Infectious Disease*. - 1998. - V. 26, № 5. - P. 1027-1036.

137. Joseph S. Solomkin et al.: Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. - 2010. - V. 50, № 2. - P. 133-164.

138. Jun Kang Zhao, Nan Zheng Chen, Jian Bao Zheng et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: Results of a systematic review and metaanalysis on clinical efficacy // *Molecular and Clinical Oncology*. - 2014. - V. 2, № 6. - P. 1097–1102.

139. Juo Y.Y., Hyder O., Haider A.H. et al. Is minimally invasive colon resection better than traditional approaches?: First comprehensive national examination with propensity score matching // *JAMA Surgery*. - 2014. - V. 149, № 2. - P. 177-184.
140. Kobayashi M., Takesue Y., Kitagawa Y. et al. Antimicrobial prophylaxis and colon preparation for colorectal surgery: Results of a questionnaire survey of 721 certified institutions in Japan // *Surgery Today*. - 2011. - V. 41, № 10. - P. 1363-1369.
141. Komen N., Slieker J., Willemsen P., et al. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage // *The American Journal of Surgery*. - 2014. - V. 208, № 3. - P.317-323.
142. Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J., et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2006. - V. 202, № 3. - P.439-444.
143. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // *Clinical Infectious Disease*. - 2001. - V. 32, № 8. - P. 1162-1171.
144. Leaper D., Noy B. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden // *International Wound Journal*. - 2004. - V. 1, № 4. - P. 247-273.
145. Loeb M., Salama S., Armstrong-Evans M., et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci // *Infection control and Hospital Epidemiology*. - 1999. - № 20, № 11. - P. 760-763.
146. Lohde E., Muller S., Luck M. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications // 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, 27 June - 2 July, 1993. - P. 728-729.
147. Lovegrove R.E., Constantinides V.A., Heriot A.G., et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients // *Annals of Surgery*. - 2006. - V. 244, № 1. - P.18-26.
148. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea // *Age and Ageing*. - 1999. - V. 28, № 6. - P. 578-580.

149. Mahajna A., Krausz M., Rosin D. et al. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery // *Disease of the Colon and Rectum*. - 2005. - V. 48, № 8. - P.1626-1631.
150. Masud F., Vykoukal D. Preventing healthcare-associated infections in cardiac surgical patients as a hallmark of excellence // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. - 2011. - V. 7, № 2. - P. 48-50.
151. McDonald L.C., Owings M., Jernigan D.B. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals // *Emerging Infectious Disease*. - 2006. - V. 12, № 3. - P. 409-415.
152. Messadi A.A., Lamia T., Kamel B., et al. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit: a 5-year study, 2000-2004 // *Burns*. - 2008. - V. 34, № 8. - P. 1098-1102.
153. Meyers M.A. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon // *American Journal of Roentgenology*. - 1976. - V. 126, № 1. - P.77-94.
154. Miyajima N., Fukunaga M. Hasegawa H. Results of a multicenter study of 1,057 cases of rectal cancer treated by laparoscopic surgery // *Surgical endoscopy*. - 2009. - V. 23, № 1. - P. 113–118.
155. Moghadamyeghaneh Z, Phelan M, Smith B. et al. Outcomes of Open, Laparoscopic, and Robotic Abdominoperineal Resections in Patients With Rectal Cancer // *Diseases of the Colon and Rectum*. - 2015. - V. 58, № 12. - P. 1123-1129.
156. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L. et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. - 1994. - V. 15, № 2. - P. 88-94.
157. Nelson R. L., Gladman, E., & Barbateskovic, M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014. - № 5. - CD001181.
158. Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2009. - № 1. - CD001181.

159. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study // *Transplantation Proceedings*. - 2013. - V 45, № 7. - P. 2750–2753.
160. O'Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. - 2007. - V. 28, № 11. - P. 1219-1227.
161. Owens RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use // *Pharmacotherapy*. - 2004. - V. 24, № 7. - P. 896-908.
162. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2009. - V. 34, № 1. - P. 38-43.
163. Patel D., Lawson W., Guglielmo J. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. - 2008. - V. 6, № 2. - P. 209-222.
164. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections // *Annals of Internal Medicine*. - 2004. - V. 140, № 1. - P. 26-32.
165. Pendlimari R., Cima R.R., Wolff B.G. Diagnoses influence surgical site infections (SSI) in colorectal surgery: a must consideration for SSI reporting programs? // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2012. - V. 214, № 4. - P. 574-580.
166. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery // *Colorectal Disease*. - 2007. - V. 9, № 1. - P. 71-79.
167. Quenot J.-P., Luyt C.-E., Roche N., et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy // *Annals of Intensive Care*. - 2013. - V. 3, № 1. - 17 p.

168. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer // *Surgery*. - 2010. - V. 147, № 3. - P.339-351.
169. Rodriguez-Bano J., Picon E., Gijon P., et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* // *Journal of Clinical Microbiology*. - 2010. - V. 48, № 5. – P. 1726-1731.
170. Sadahiro S., Suzuki T., Tanaka A., et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: Prospective randomized trial // *Surgery*. - 2014. - V. 155, № 3. - P. 493-503.
171. Saizy-Callaert S., Causse R., Furhman C., Le Paih M.F., Thebault A., Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital // *Journal of Hospital Infection*. - 2003. - V. 53, № 3. - P. 177-182.
172. Sartelli et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) // *World Journal of Emergency Surgery*. - 2016. - V. 11. - 32 p.
173. Schwaber M.J., Simhon. A., Block C., et al. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile* associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. - 2000. - V. 19, № 1. - P. 9-15.
174. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *Journal of the American Medical Association*. - 2016. - V. 315, № 8. - P. 801-810.
175. Sminil N. M., Ariza-Heredia E.J., Rolston K.V. et al. Perioperative antimicrobial prophylaxis for Intra-abdominal Surgery in Patients with Cancer: a retrospective study comparing ertapenem and nonertapenem antibiotics // *Annals of Surgical Oncology*. - 2014 - V. 21, № 2. - P. 513-519.
176. Solaini L., Bazzocchi F., Cavaliere D. et al. Robotic versus laparoscopic right colectomy: an updated systematic review and meta-analysis // *Surgical Endoscopy*. - 2018. - V. 32, № 3. - P. 1104-1110.

177. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? // *Surgical Infections* (Larchmt.). - 2013. - V. 14, № 6. - P. 489-511.
178. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // *The American Journal Gastroenterology*. - 2013. - V. 108, № 4. - P. 478-498.
179. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis // *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. - 2008. - V. 61, № 1. - P. 26-38.
180. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance 2016. – Mode of access: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. - Date of access: May 2016.
181. Trencheva K., Morrissey K.P., Wells M., et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients // *Annals of Surgery*. - 2013. - V. 257, № 1. - P.108-113.
182. Vignali A., Fazio V.W., Lavery I.C., et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patient // *Journal of the American College of Surgeons*. - 1997. - V. 185, № 2. - P.105-113.
183. Vignali A., Gianotti L., Braga M., et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak // *Disease of the Colon and Rectum*. - 2000. - V. 43, № 1. - P.76-82.
184. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *Journal of the American Medical Association*. - 2009. - V. 302, № 21. - P. 2323-2329.
185. Whyte S., Harman S. Effectiveness and cost-effectiveness of an awareness campaign for colorectal cancer: a mathematical modeling study // *Cancer Causes and Control*. - 2013. - V. 25, №. 6. - P. 647-658.

186. Zavascki A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B. et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2006. - V 58, № 4. - P. 882-885.
187. Zilberberg M., Shorr A.F., Kollef M.H. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005 // *Emerging Infectious Disease*. - 2008. - V. 14, № 6. - P. 929-931.

Благодарности

Выражаю искреннюю благодарность своему научному руководителю, доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Гусарову Виталию Геннадьевичу за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование, высокое качество анализа и помощь на всех этапах выполнения работы.

Считаю своим долгом выразить признательность заведующему кафедрой хирургии с курсом травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, доктору медицинских наук, профессору Стойко Юрию Михайловичу за оказанное высокое доверие и неоценимую помощь в написании данной работы.

Отдельную благодарность приношу заведующему отделением хирургии №2 ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Левчуку Александру Львовичу и заведующему отделением хирургических методов лечения онкологических больных №2 ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидату медицинских наук Максименкову Андрей Владимировичу за оказанное содействие и постоянную поддержку при выполнении данной работы.