

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-49-54>

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ РАСТУЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В.

ФГБУ «Национальный Медико-Хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва, Россия
(президент – академик РАН Ю.Л. Шевченко)

ЦЕЛЬ. Снизить долю антибиотикорезистентных (АБР) штаммов возбудителей инфекционных осложнений в хирургической колопроктологии путем оптимизации использования антимикробных препаратов (АМП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем. Начало интервенции – январь 2017 г., когда был введен строгий контроль соблюдения протоколов антибиотикопрофилактики (АБП) и эмпирической антимикробной терапии (АМТ). В исследование включены 200 больных, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017 г. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: 2016 г. – контрольная (А), 2017 г. – основная (В).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Достигнуто уменьшение общего потребления АМП с 16,1 до 12,2 Defined Daily Dose (DDD, установленная суточная доза) и сокращение продолжительности АБП с 5,5 до 1,9 дней ($p < 0,001$) в интервенционном периоде, что привело к уменьшению доли инфекций, вызванных полирезистентными штаммами с 84,3% до 50%, $p < 0,001$. При анализе этиологии гнойно-септических осложнений (ГСО) у хирургических больных колопроктологического профиля отмечено значимое снижение числа штаммов порядка Enterobacteriales, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) с 33,3% до 11,8% ($p < 0,01$), частота выявления *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенемам, уменьшилась с 7,8% до 0%, $p = 0,031$. В целом, доля возбудителей группы ESKAPE сократилась с 24 (47,1%) до 12 (17,7%), $p < 0,001$. Не выявлено разницы в частоте послеоперационных инфекционных осложнений в сравниваемых группах (32,9% и 31,0%, $p = 0,879$), при этом число случаев антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) снизилось с 5% до 0%, $p = 0,025$.

ВЫВОДЫ. Строгий контроль соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ позволяет существенно сократить потребление АМП, что приводит к снижению частоты инфекций, вызванных АБР штаммами.

[Ключевые слова: колоректальная хирургия, гнойно-септические осложнения, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, протокол]

Для цитирования: Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Колозян Д.А., Левчук А.Л., Максименков А.В. Системный подход к использованию антимикробных препаратов в хирургической колопроктологии в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 49-54.

SYSTEMS APPROACH FOR ANTIBIOTICS IN COLORECTAL SURGERY IN GROWING ANTIMICROBIAL RESISTANCE BACKGROUND

Stojko Yu.M., Gusarov V.G., Kolozyan D.A., Levchuk A.L., Maksimenkov A.V.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

AIM: to reduce antibiotic resistance of infectious agents in colorectal surgery using optimal antibiotic therapy.

PATIENTS AND METHODS: single-center interventional study with retrospective control has been done. Start point of intervention was January 2017, when it was provided direct administrative control of perioperative antibiotic prophylaxis protocols and empirical antibiotic therapy. The study included 200 patients after colorectal surgery in 2016-2017. Patients divided in two groups: in 2016 y – control (A), in 2017 – interventional one (B).

RESULTS: significant decrease was detected in total antibiotic use from 16.1 to 12.2 defined daily dose (DDD) and in duration of antibiotic prophylaxis from 5.5 to 1.9 days ($p < 0.001$). Incidence of infection caused by multi-resistant strains reduced from 84.3% to 50% ($p < 0.001$). Analysis of etiology septic complications in colorectal patients showed a decrease in the number of Enterobacteriales, producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) from 33.3% to 11.8% ($p < 0.01$). The incidence of carbapenem-resistant *Klostridium pneumoniae* reduced from 7.8% до 0%, $p = 0.031$. ESKAPE group pathogens decreased from 24 (47.1%) to 12 (17.7%), $p < 0.001$. No difference in postoperative infectious morbidity between groups was detected (32.9% vs 31.0%, $p = 0.88$). Incidence of antibiotic-associated diarrhea decreased from 5% to 0% ($p = 0.03$).

CONCLUSION: direct control of antibiotic prophylaxis protocols and empirical antibiotic therapy allowed to decrease the rate of antibiotic use and to decrease rate of infection complications caused by antibiotic resistance strains.

[Key words: colorectal surgery, septic complications, perioperative antibiotic prophylaxis, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, protocol]

Адрес для переписки: Колозян Д.А., ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203; e-mail: milanforza@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Операции на толстой и прямой кишке сопровождаются высокой частотой ГСО [1,2]. Качественно проведенная профилактика и своевременно назначенная адекватная терапия способны предотвратить и нивелировать отрицательные последствия возникновения инфекционных осложнений. В XXI веке эта проблема значительно усугубляется стремительным ростом АБР микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля. Во всем мире растет количество штаммов, обладающих поли-, а в некоторых случаях и панрезистентностью к АМП. Сегодня уже не вызывает удивление распространение резистентных штаммов по внебольничной среде [3, 4]. На сегодняшний день ежегодная смертность от АБР в мире составляет около 700 000 человек в год. По прогнозам к 2050 году это число может приблизиться к 10 млн. человек, а совокупность экономических потерь – к 100 триллионам долларов США [5]. Одной из основных причин распространения АБР является нерациональное использование АМП [6,7]. Согласно данным ВОЗ, в 75% случаев антибиотики используются с нарушением инструкции [3]. В свою очередь, нерациональное применение АМП приводит к ряду побочных последствий, наиболее опасным из которых является развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Основными микроорганизмами, вызывающими ГСО у хирургических больных, являются грамотрицательные бактерии (Гр–), наиболее часто среди которых встречаются энтеробактерии [8]. С точки зрения АБР, наибольшим потенциалом обладают микроорганизмы группы ESKAPE (ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium* (vancomycin resistant *Enterococcus* – VRE), метициллин-резистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы (carbapenem-resistant *Klebsiella* – CRK), *Acinetobacter baumannii*, обладающий полирезистентностью (Multiple drug resistance – MDR), MDR *Pseudomonas aeruginosa* и Гр– энтеробактерии, продуцирующие БЛРС [9].

Неуклонный рост АБР микроорганизмов в нашем стационаре послужил поводом для начала внедрения с 2013 г. стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) [6, 7]. Был сформирован единый реестр микроорганизмов, на основе которого созданы про-

токолы периоперационной АБП и эмпирической АМТ (далее – Протоколы). Проводилось ежегодное обновление реестра микроорганизмов с последующей коррекцией Протоколов. Одной из главных проблем внедрения было несоблюдение принципов и рекомендаций, указанных в Протоколах, что послужило поводом для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снизить долю АБР штаммов возбудителей инфекционных осложнений в хирургической колопроктологии путем оптимизации использования АМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено интервенционное исследование с историческим контролем на базе общехирургического отделения (34 койки) многопрофильного стационара. Началом интервенции стал январь 2017 г., когда был введен строгий контроль соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ. В исследование включены 200 пациентов, оперированных на толстой и прямой кишке в 2016-2017 гг. Критерием исключения был незаконченный клинический случай ввиду перевода пациентов в другие лечебные учреждения. Больные разделены на две группы по отношению к началу интервенции: контрольную группу (А) составили 97 пациентов, оперированных в 2016 г., медиана возраста составила 64 (55-72) года; в основную группу (В) вошли 103 больных, оперированных в 2017 г., медиана возраста 63 (54,5-70) года. Из анализа результатов исследования были исключены по 1 пациенту из каждой группы ввиду перевода в другой стационар. 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. Статистически значимых различий между группами А и В по возрасту, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства выявлено не было. Группы были сопоставимы по характеру и тяжести сопутствующей патологии. В таблице 1 представлены основные данные пациентов, опе-

Таблица 1. Общая характеристика больных и выполненных хирургических вмешательств

| Показатели | | Группа | | p |
|--|----------------------------------|--------------------|------------------|-------|
| | | Контрольная (n=97) | Основная (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) | 33 (32) | 0,189 |
| | Лапароскопически-ассистированные | 56 (57,8) | 66 (64,1) | 0,386 |
| | Робот-ассистированные | 1 (1,0) | 4 (3,9) | 0,370 |
| 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 |

Таблица 2. Динамика потребления антибиотиков у больных колопроктологического профиля

| Показатели | Контрольная группа (n=97) | Основная группа (n=103) | p |
|---|---------------------------|-------------------------|--------|
| Продолжительность АБП, дней | 5,5±2,6 | 1,9±2,3 | <0,001 |
| Продолжительность АМТ, дней | 13,8±10,77 | 13,6±9,42 | 0,938 |
| Общее потребление АМП, DDD | 1296 | 873 | – |
| Потребление АМП на 1 одного больного, DDD | 16,1 | 12,2 | – |

Примечание: АБП – антибиотикопрофилактика, АМТ – антимикробная терапия, АМП – антимикробные препараты, DDD – Defined Daily Dose (установленная суточная доза).

рированных на толстой и прямой кишке, распределение больных по срочности и способу выполнения операции.

В послеоперационном периоде проводился мониторинг развития ГСО у пациентов с использованием критериев стандартного определения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [10].

Статистика. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – U-критерий Манна–Уитни, для качественных признаков – критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После организации рационального использования АМП при проведении профилактики и терапии ГСО в хирургической колопроктологии достигнуто существенное снижение использования антибиотиков. Динамика потребления АМП представлена в таблице 2.

Продолжительность АБП значимо уменьшилась, в среднем, с 5,5±2,6 до 1,9±2,3 суток, $p<0,001$, при этом, продолжительность курса АМТ не претерпела

существенных изменений. Общее потребление АМП снизилось в 1,5 раза, с 1296 DDD до 873 DDD, а среднее потребление на одного больного с 16,1 DDD до 12,2 DDD.

Сокращение продолжительности периоперационной АБП закономерно не повлияло на частоту послеоперационных ГСО (Табл. 3).

Осложнения выявлены у 22 (22,7%) больных в группе А и 22 (21,4%) больных в группе В, $p=0,337$. При анализе структуры ГСО отмечено некоторое увеличение числа поверхностных ИОХВ (7,2% – в группе А и 9,7% – в группе В, $p=0,616$) и ИОХВ области/органа (7,2% – в группе А и 9,7% – в группе В, $p=0,616$) в основной группе, что объясняется более строгим контролем за выявлением и регистрацией этих осложнений в интервенционном периоде. При сравнении общего числа и структуры ГСО значимых различий не выявлено (32,9% и 33,0% в группах А и В, $p=0,999$). В результате уменьшения потребления АМП достигнуто статистически значимое сокращение числа случаев ААД с 5 (5,1%) в группе А до 0 в группе В, $p=0,025$. Число случаев летальных исходов в обеих группах существенно не изменилось: 2 (2,1%) – в группе А и 1 (1,0%) – в группе В, $p=0,616$.

Этиологическую структуру инфекций и уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам определяли на основе обработки данных о 119 штам-

мах, полученных от хирургических больных колопроктологического профиля при развитии ГСО: 51 штамм был получен от больных в группе А и 68 штаммов – от больных в группе Б. Анализ этиологии возбудителей ГСО у пациентов колопроктологического профиля показал, что в преинтервенционном периоде главенствующая роль принадлежала Грамнегативной микробиоте, общая доля составила 66,7%, в интервенционном периоде ее доля несколько снизилась и составила 52,9%. Увеличение роли Грампозитивных микроорганизмов в группе В может быть связано с некоторым увеличением количества раневых инфекций в интервенционном периоде. Этиологическая структура пяти доминирующих микроорганизмов – возбудителей инфекций у хирургических больных колопроктологического профиля приведена на рисунке 1.

Доминирующим микроорганизмом в обеих группах являлась *E. coli* (29,4% и 17,6% в группах А и В, соответственно, $p=0,184$). Второе место занимал другой представитель энтеробактерий – *K. pneumoniae*, ее доля уменьшилась с 23,5% до 13,2%, $p=0,224$. В группе В увеличилась доля типичных возбудителей поверхностных ИОХВ, таких как *Stafylococcus epidermidis* с 11,8% до 16,1%, $p=0,602$, и *S. Stafylococcus aureus* с 1,7% до 7,3%, $p=0,236$, что связано с увеличением выявляемости поверхностных ИОХВ и частоты посевов из ран.

Изменение резистентности микроорганизмов группы ESKAPE представлено в таблице 5.

В основной группе отмечено статистически значимое снижение числа инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriales* с 33,3% до 11,8%, $p<0,01$, среди которых частота выявления карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* снизилась с 7,8 до 0%, $p=0,031$. 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 6 и на рисунке 2 показано распределение микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, по степени устойчивости к антимикробным препаратам.

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 А до 44,1% в группе В, $p=0,005$. Число инфекций, вызванных XDR-штаммами значимо не отличалось (13,7% и 5,9% в группах А и В, соответственно, $p=0,202$). Панрезистентных микроорганизмов в обеих группах выявлено не было.

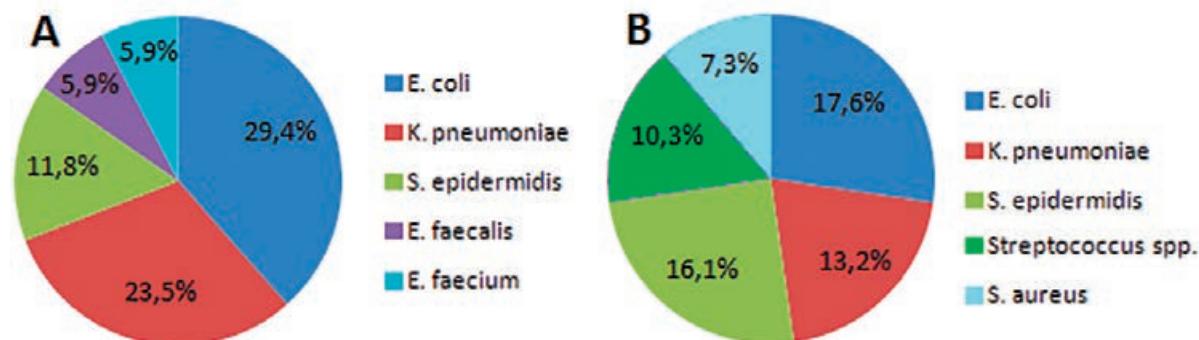


Рисунок 1. Этиологическая структура инфекций в хирургической колопроктологии

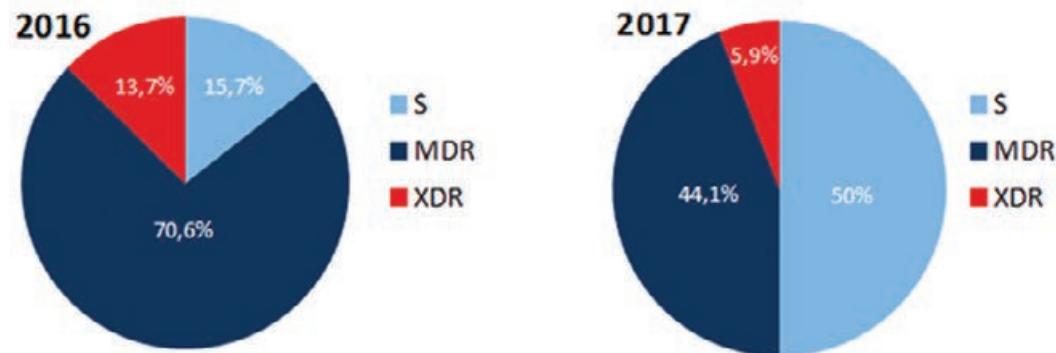


Рисунок 2. Распределение микроорганизмов возбудителей ГСО по уровню антибиотикорезистентности

Таблица 3. Характеристика послеоперационных инфекционных осложнений

| Осложнения, n (%) | Контрольная группа (n=97) | Основная группа (n=103) | p |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| Поверхностные ИОХВ | 7 (7,2) | 10 (9,7) | 0,616 |
| ИОХВ области/органа | 7 (7,2) | 10 (9,7) | 0,616 |
| Пневмония | 2 (2,1) | 2 (1,9) | 0,999 |
| КАИК | 3 (3,1) | 4 (3,9) | 0,999 |
| КАИМП | 8 (8,2) | 6 (5,8) | 0,585 |
| ААД | 5 (5,1) | 0 (0) | 0,025 |
| Прочие | 0 (0) | 2 (1,9) | 0,498 |
| Итого | 32 (32,9) | 34 (33,0) | 0,999 |
| Число больных с осложнениями | 22 (22,7) | 22 (21,4) | 0,865 |
| Летальность | 2 (2,1) | 1 (1,0) | 0,616 |

Примечание. ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства, КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока, КАИМП – катетер-ассоциированная инфекция мочеполовых путей, ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

Таблица 5. Доля возбудителей группы ESKAPE в этиологии ГСО у больных, оперированных на толстой и прямой кишке

| Микроорганизмы, n (%) | Число выделенных штаммов в группе А (n=51) | Число выделенных штаммов в группе В (n=68) | p |
|-------------------------|--|--|--------|
| Enterobacteriales БЛРС+ | 17 (33,3) | 8 (11,8) | <0,01 |
| в том числе CRK | 4 (7,8) | 0 | 0,031 |
| НФГОб-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, CRK – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, НФГОб-MDR – неферментирующие грамотрицательные бактерии, обладающие полирезистентностью, VRE – ванкомицинрезистентный *E. faecium*, MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

Таблица 6. Характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в хирургической колопроктологии

| Микроорганизмы, n (%) | Контрольная группа, n=51 | Основная группа, n=68 | p |
|--|--------------------------|-----------------------|--------|
| Чувствительные штаммы (S) | 8 (15,7) | 34 (50) | <0,001 |
| Полирезистентные штаммы (MDR) | 36 (70,6) | 30 (44,1) | 0,005 |
| Экстремально резистентные штаммы (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 – Extensive Drug Resistance, экстремально-резистентные штаммы, PDR – Pandrug Resistance, панрезистентные штаммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение строгого контроля соблюдения протоколов АБП и эмпирической АМТ на уровне отдельного хирургического подразделения в рамках реализованной СКАТ в многопрофильном стационаре позволяет улучшить условия для рационального использования АМП: снизить избыточное антибактериальное давление за счет существенного сокращения потребления

АМП на уровне хирургического отделения, что, в свою очередь, закономерно приводит к снижению доли инфекций, вызванных АБР штаммами и создает благоприятные условия для повышения эффективности последующего лечения ГСО у хирургических больных колопроктологического профиля.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C et al. Risk factors for surgical site infection following colorectal resection: a multi-institutional study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(2): 267-71. doi: 10.1007/s00384-015-2413-5.
- Ripolles-Melchor J, Ramirez-Rodriguez JM, Casans-Frances R et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* Published online May 8, 2019. doi:10.1001/jamasurg.2019.0995.
- Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при

оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.:Издательство «Перо», 2018; 156 с.

4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. и соавт. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации. М.: [б. и.], 2012; 94 с.

5. 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.

6. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., и соавт. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; т. 9, no. 3, с. 108-112.

7. Гусаров В.Г., Нестерова Е.А., Лашенкова Н.Н., и соавт.

Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Журнал эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; т. 20, no. 5, с. 11-18.

8. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. и соавт. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2011; 98 с.

9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12. doi: 10.1086/595011.

10. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимов А.В., Колосовская Е.Н. и соавт. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические рекомендации. М.: [б. и.], 2014; 60 с.

REFERENCES

1. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C et al. Risk factors for surgical site infection following colorectal resection: a multi-institutional study. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2): 267-71. doi: 10.1007/s00384-015-2413-5.

2. Ripolles-Melchor J, Ramirez-Rodriguez JM, Casans-Frances R et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg*. Published online May 8, 2019. doi:10.1001/jamasurg.2019.0995.

3. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Prochenko D.N. SKAT program for in-patient medical care: Russian national guidelines. М.:Издательство «Перо», 2018; 156 p. (in Russ.)

4. Saveleva V.S., Gelfand B.R., Yakovleva S.V. Approach for use of antimicrobial agents in Russian hospitals. М.: [б. и.], 2012; 94 p. (in Russ.)

5. 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.

6. Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Teplyh B.A. et al. Antibiotic resistance: access for solving this problem in the tertial reference center. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2014; 9(3), pp. 108-112. (in Russ.)

7. Gusarov V.G., Nesterova E.A., Lashenkova N.N. et al. Changing of antibiotic resistance of nosocomial microflora: results of implementation of control strategy of antimicrobial therapy in tertial reference center. *Z epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2015; 20(5), pp. 11-18. (in Russ.)

8. Savelev B.C., Gelfand B.R. et al. Abdominal surgical infection: Russian national guidelines. red. М.: Borges, 2011; 98 p. (in Russ.)

9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12. doi: 10.1086/595011.

10. Aslanov B.I., Zueva L.P., Lyubimov A.V., Kolosovskaya E.N. et al. Epidemiological control for infection, caused by medical care. Moscow, 2014; 60 p. (in Russ.)