

Эмпирическая антимикробная терапия гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии

Ю. М. Стойко, В. Г. Гусаров, А. Л. Левчук, А. В. Максименков, Д. А. Колозян
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России
Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Контактное лицо: Давид Артурович Колозян, milanforza@mail.ru

Цель исследования: оптимизировать антибактериальную терапию у больных колопроктологического профиля при гнойно-септических осложнениях.

Материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем. Началом интервенции стал январь 2017 г., когда в стационаре ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский Центр) был введен строгий контроль соблюдения протоколов эмпирической антимикробной терапии. В исследование включены 62 пациента, которым проводили антибактериальную терапию после операций на толстой и прямой кишке в 2016–2017 гг. Больные были разделены на две группы по отношению к началу интервенции: 2016 г. – группа сравнения (А), 2017 г. – основная группа (В).

Результаты исследования. Отмечено некоторое снижение общего потребления антибактериальных препаратов у больных колопроктологического профиля с 823,0 до 691,0 Defined Daily Dose (DDD, установленная суточная доза), а также среднего потребления антибиотиков на одного больного с 26,5 до 22,3 DDD. Выявлено увеличение числа случаев соответствия утвержденному протоколу эмпирической антимикробной терапии (АМТ) с 32,3 % в группе А до 67,7 % в группе В, $p = 0,01$. Частота адекватного эмпирического назначения антибиотиков увеличилась с 71,0 до 93,5 %, $p = 0,042$. Выявлено значимое увеличение частоты деэскалации АМТ с 3,2 % в группе А до 25,8 % в группе В, $p = 0,026$.

Заключение. Контроль соблюдения протоколов эмпирической АМТ позволил добиться увеличения числа случаев приверженности соблюдению утвержденных протоколов, что положительно сказалось на частоте адекватного назначения эмпирической АМТ, а также привело к увеличению числа случаев деэскалации проводимой АМТ.

Ключевые слова: колоректальная хирургия, гнойно-септические осложнения, антибиотикотерапия, протокол, потребление антибиотиков, деэскалация.

Для цитирования: Стойко Ю. М., Гусаров В. Г., Левчук А. Л., Максименков А. В., Колозян Д. А. Эмпирическая антимикробная терапия гнойно-септических осложнений в хирургической колопроктологии. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2019; 6 (2): 17–23.

DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-17-23.

Empirical antimicrobial therapy of purulent-septic complications in surgical coloproctology

Yu. M. Stoiko, V. G. Gusarov, A. L. Levchuk, A. V. Maksimenkov, D. A. Kolozyan
FSBI «N. I. Pirogov National Medical Surgical Center» Ministry of Health of Russia
70, Lower Pervomayskaya Str., Moscow, 105203, Russia

Object. to optimize antibacterial therapy in patients with coloproctological profile with purulent-septic complications.

Materials and methods. A one-center intervention study with historical control was conducted. The intervention began in January 2017, when in the hospital FSBI «N. I. Pirogov National Medical Surgical Center» Russian Ministry of Health introduced strict monitoring of compliance with the protocols of empirical antimicrobial therapy. The study included 62 patients who underwent antibacterial therapy after operations on the colon and rectum in 2016–2017. Patients were divided into two groups with respect to the beginning of the intervention: 2016 – comparison group (A), 2017 – main group (B).

Results. There was a slight decrease in the total consumption of antibacterial drugs in coloproctological patients from 823.0 to 691.0 Defined Daily Dose (DDD, established daily dose), as well as the average consumption of antibiotics per patient from 26.5 to 22.3 DDD. An increase in the number of cases of compliance with the approved protocol of empirical antimicrobial therapy (AMT) was revealed from 32.3 % in group A to 67.7 % in group B, $p = 0.01$. The frequency of adequate empirical antibiotic prescribing increased from 71.0 to 93.5 %, $p = 0.042$. A significant increase in the frequency of de-escalation of AMT was revealed from 3.2 % in group A to 25.8 % in group B, $p = 0.026$.

Conclusion. Monitoring compliance with empirical AMT protocols allowed to increase the number of cases of adherence to approved protocols, which positively affected the frequency of adequate appointment of empirical AMT, and also led to increase the number of cases of de-escalation of AMT..

Key words: colorectal surgery, purulent-septic complications, antibiotic therapy, protocol, antibiotic consumption, de-escalation.

For citation: Stoiko Yu. M., Gusarov V. G., Levchuk A. L., Maksimenkov A. V., Kolozyan D. A. Empirical antimicrobial therapy of purulent-septic complications in surgical coloproctology. Wounds and Wound Infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2019; 6 (2): 17–23.

Введение

Гнойно-септические осложнения (ГСО) в хирургической колопроктологии возникают чаще, чем при операциях на других органах брюшной полости. Это связано с микробной контаминацией операционного поля, которая неминуемо происходит при вскрытии просвета толстой и прямой кишки [1]. Развитие ГСО значительно ухудшает результаты оперативного лечения, удлиняет сроки госпитализации, увеличивает стоимость лечения и риск неблагоприятного исхода. Нередко возникает необходимость в выполнении повторных вмешательств, которые несут в себе такие же риски и осложнения, что и первичные операции, таким образом замыкается порочный круг.

Основными видами ГСО, возникающих у больных колопроктологического профиля, являются инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ). Основу лечения ИОХВ составляет хирургический метод, заключающийся в ранней и радикальной санации и адекватном дренировании очага инфекции [1, 2]. Пути достижения этой цели различаются в зависимости от оснащенности стационара и квалификации специалистов.

Важным звеном в лечении ГСО является АМТ. Антибиотикотерапия не заменяет хирургического лечения и в случае неадекватного дренирования очага инфекции часто является неэффективной. Однако адекватная и своевременно назначенная АМТ в совокупности с полноценно выполненным хирургическим этапом способна предотвратить дальнейшую генерализацию инфекционного процесса и развитие полиорганной недостаточности [2]. Антибактериальная терапия должна быть назначена сразу при диагностике ГСО. Назначение антибиотиков в поздние сроки значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск неблагоприятного исхода у больных с инфекционными осложнениями [1–4]. 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. Усложняет задачу адекватного выбора стартовой АМТ проблема роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля. В решении этой задачи существенным фактором является создание протокола эмпирической АМТ, основанного

на локальных данных об антибиотикорезистентности [5]. Протокол содержит схемы АМТ инфекций различной локализации с указанием выбора антибиотика, дозирования, пути и режима введения с учетом риска наличия резистентных микроорганизмов [1–3].

В связи с высоким уровнем антибиотикорезистентности возбудителей хирургической инфекции в Пироговском Центре в 2013 г. в рамках внедрения стратегии контроля антимикробной терапии [5–7] был создан протокол эмпирической АМТ (далее – Протокол), разработанный с учетом национальных и международных рекомендаций, а также локальных данных об антибиотикорезистентности. Далее проводили ежегодный пересмотр протоколов на основе анализа штаммов, полученных в течение года. С 2016 г. действовала вторая редакция Протокола, основанная на анализе 1474 штаммов, полученных при первичных посевах из различных локусов у пациентов, находящихся на лечении в Пироговском Центре с 01.01 по 30.11.15 г. Стоит отметить, что в реальной практике часто имела место низкая приверженность к соблюдению протоколов эмпирической АМТ, что явилось предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель исследования – оптимизировать использование антибиотиков в терапии ГСО у больных колопроктологического профиля.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем. Место проведения исследования – отделение общей хирургии на 34 койки многопрофильного стационара Пироговского Центра. Началом интервенции стал январь 2017 г., когда был введен строгий контроль соблюдения протоколов эмпирической АМТ. Тогда же начала действовать третья редакция Протокола, основанная на анализе 1723 штаммов, полученных при первичных посевах из различных локусов у пациентов, находившихся на лечении в Пироговском Центре с 01.01 по 21.12.16 г. Данные положения были закреплены протоколом, который утвержден приказом генерального директора Пироговского Центра.

В третьей редакции использована новая система стратификации пациентов по риску наличия резистентных микроорганизмов. К ключевым параметрам

стратификации пациентов отнесены факты предшествующей АМТ в течение предшествующих 3–6 месяцев, контакт с системой здравоохранения (госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев, нахождение в домах длительного ухода, лечение в дневных стационарах поликлиники, лечение гемодиализом), а также наличие тяжелой сопутствующей патологии [2, 3, 8]. Таким образом, пациентов с инфекциями стратифицировали на следующие типы или лечебные группы:

1) внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей (тип I);

2) внебольничные инфекции с факторами риска антибиотикорезистентности – риск инфекции, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) (тип II);

3) нозокомиальные инфекции вне ОРИТ без предшествующего применения антибиотиков – риск БЛРС (тип IIIa);

4) нозокомиальная инфекция с факторами риска полирезистентных возбудителей – длительная текущая госпитализация (> 7 суток), и/или нахождение в ОРИТ > 3 суток, и/или предшествующее применение антибиотиков – риск БЛРС, карбапенемрезистентных энтеробактерий, полирезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), метициллин-резистентного *S. aureus* (тип IIIb);

5) нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза (тип IV) [1, 3, 9].

В исследование включены 62 пациента колопроктологического профиля, которым проводилась АМТ после операций 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: 2016 г. – группа сравнения (А), 2017 г. – основная группа (В). В табл. 1 представлены

Таблица 1. Общая характеристика оперированных больных и выполненных оперативных вмешательств

Table 1. General characteristics of operated patients and performed surgical interventions

Показатели Indicators		Группа Group		p-значение p-value
		А (n = 31)	В (n = 31)	
Пол, n (%) Gender	Мужчины Men	16 (51,6)	20 (64,5)	0,440
	Женщины Women	15 (48,4)	11 (35,5)	
Возраст, М (Q1-Q3) Age		63 (49-72,5)	67 (57,5-71,5)	0,748
Виды операций, n (%) Types of operations	Открытые Open	15 (48,4)	17 (54,8)	0,800
	Лапароскопически- ассистированные Laparoscopically assisted	16 (51,6)	12 (38,7)	0,444
	Робот-ассистированные Robot assisted	0 (0)	2 (6,5)	0,492
Срочность операции, n (%) Urgency of operation	Экстренные Emergency	7 (22,6)	10 (32,3)	0,570
	Плановые Planned	24 (77,4)	21 (67,7)	
Характер основной нозологии, n (%) The main character of nosology	Рак толстой и прямой кишки Colorectal cancer	18 (58,1)	21 (67,7)	0,600
	Кишечные стомы Intestinal ostomy	3 (9,7)	1 (3,2)	0,612
	Дивертикулярная болезнь Diverticular disease	8 (25,8)	5 (16,1)	0,534
	Прочие Others	2 (6,4)	4 (13,0)	0,671

основные данные пациентов, включенных в исследование, демографические показатели, разделение больных по срочности, способу выполнения операции и характеру основной нозологии.

Группа сравнения (А) состояла из 31 больного, медиана возраста — 63 (49–72,5) года, основная группа (В) также включала 31 больного с медианой возраста 67 (57,5–71,5) лет, $p = 0,748$. Основной массе больных в обеих группах выполнены операции по поводу онкопатологии толстой и прямой кишки — 18 (58,1 %) пациентам в группе А и 21 (67,7 %) больному в группе В, $p = 0,6$. Доля видео-ассистированных и открытых операций была примерно одинаковой в обеих группах. Преобладали операции, выполненные в плановом порядке (77,4 % в группе А и 67,7 % в группе В, $p = 0,57$). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основной нозологии, срочности и виду оперативного вмешательства, характеру и тяжести сопутствующей патологии.

Для установления диагноза ГСО использовали диагностические критерии стандартного определения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [10].

Статистические методы: описательная статистика для относительных величин представлена в виде абсолютного значения и доли n (%), для абсолютных значений при нормальном распределении в виде среднего значения и стандартного отклонения m (σ), при распределении, отличном от нормального, в виде медианы и первого-третьего квартилей M ($Q1$ – $Q3$). Статистический анализ оценки значимости отличий признаков для качественных величин проводили с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — U -критерий Манна – Уитни.

Результаты исследования

Назначение эмпирической АМТ в условиях растущей антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, является сложной задачей. При ретроспективном анализе историй болезни часто встречаются случаи использования антибиотиков, к которым устойчивы микроорганизмы, вызвавшие инфекционные осложнения. Учитывая то, что результаты бактериологических посевов приходят со значительной задержкой, иногда уже после выписки пациента из стационара, эти случаи остаются до конца не раскрытыми.

В результате достижения консенсуса между всеми лицами, участвующими в организации рационального использования антибиотиков в отделении, включая администрацию стационара, заведующего хирургическим отделением, врачей-хирургов и клинических фармакологов, удалось добиться более строгого соблюдения рекомендаций, прописанных в Протоколе по эмпирической АМТ. В результате этого в интервенционном периоде у пациентов колопроктологического профиля было отмечено некоторое снижение потребления антибиотиков. Динамика потребления антибиотиков представлена в табл. 2.

Статистически значимой разности в продолжительности АМТ в обеих группах не выявлено (13,8 и 13,6 суток в группах А и В соответственно, $p = 0,938$). Выявлено некоторое снижение общего потребления антибиотиков с 823,0 до 691,0 DDD, а также среднего потребления антибиотиков на одного больного с 26,5 до 22,3 DDD.

Структура ГСО у больных колопроктологического профиля приведена в табл. 3.

При оценке количества и структуры ГСО, по поводу которых проводилась АМТ в исследуемых группах, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 2. Динамика потребления антибиотиков у больных колопроктологического профиля

Table 2. Dynamics of antibiotic consumption in patients with coloproctological diseases

Показатели Indicators	А (n = 31)	В (n = 31)	p-значение p-value
Продолжительность АМТ, сут. Duration AMT, days	13,8 ± 10,8	13,6 ± 9,4	p=0,938
Общее потребление антимикробных препаратов, DDD Total Antimicrobial Intake, DDD	823,0	691,0	—
Потребление антимикробных препаратов на 1 одного больного, DDD Antimicrobial intake per 1 patient, DDD	26,5	22,3	—

Таблица 3. Характеристика гнойно-септических осложнений у больных колопроктологического профиля
Table 3. Characteristics of purulent-septic complications in patients with coloproctological diseases

Осложнения, n (%) Complications	A (n = 31)	B (n = 31)	p-значение p-value
Поверхностные ИОХВ Superficial SSI	6 (19,4)	9 (29,0)	0,554
Несостоятельность анастомоза Anastomosis failure	5 (16,1)	2 (6,5)	0,196
ИОХВ области/органа SSI of area/organ	7 (22,6)	10 (32,3)	0,570
Пневмония Pneumonia	2 (6,5)	2 (6,5)	0,999
КАИК CABI	3 (9,7)	4 (12,9)	0,999
КАИМП CAUI	7 (22,6)	6 (19,4)	0,524
ААД AAD	2 (6,5)	0 (0)	0,492
Прочие Others	9 (29,0)	6 (19,4)	0,554
Итого осложнений Total of complications	41 (132,3)	39 (125,8)	—
Количество больных с осложнениями Number of patients with complications	19 (61,3)	20 (64,5)	0,999

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

Note: SSI — surgical site infections, CABI — catheter-associated bloodstream infections, CAUI — catheter-associated urinary tract infections, AAD — antibiotic-associated diarrhea.

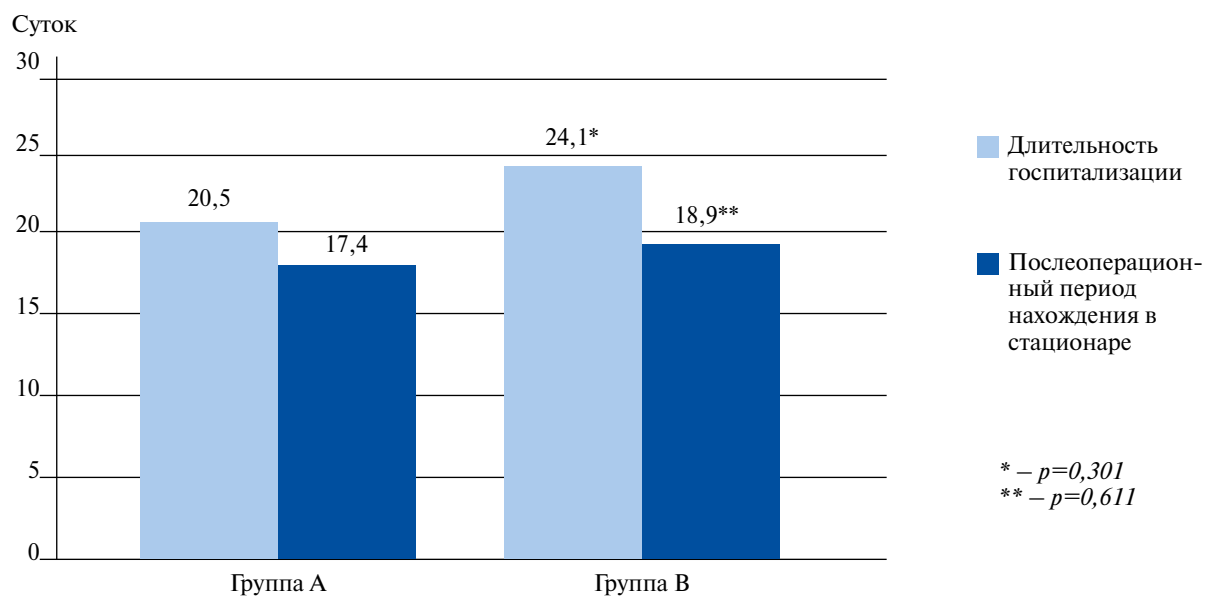


Рис. 1. Динамика длительности нахождения больных в стационаре
Fig. 1. The dynamics of patients duration in the hospital

Таблица 4. Характеристика проводимой антимикробной терапии
Table 4. Characterization of antimicrobial therapy

Показатель, n (%) Index	A (n = 31)	B (n = 31)	p-значение p-value
Монотерапия Monotherapy	23 (40,3)	32 (56,1)	0,133
Комбинация антибиотиков Antibiotic combinations	34 (59,7)	25 (43,9)	
Соответствие эмпирической АМТ Протоколу Compliance with Empirical AMT Protocol	10 (32,3)	21 (67,7)	0,01
Резистентность микроорганизмов при первичных посевах к эмпирической АМТ The resistance of microorganisms in primary crops to empirical AMT	9 (29,0)	2 (6,5)	0,042
Частота деэскалаций De-escalation frequency	1 (3,2)	8 (25,8)	0,026

Оценивая вторичные исходы у пациентов колопроктологического профиля, отмечено, что статистически значимых различий в общей длительности госпитализации ($20,6 \pm 13,5$ суток в группе А и $24,1 \pm 13,1$ суток в группе В, $p = 0,301$) и послеоперационного периода нахождения в стационаре ($17,4 \pm 12,2$ суток и $18,9 \pm 11,8$ суток в группах А и В соответственно, $p = 0,611$) выявлено не было (рис. 1). Не отмечено также значимых различий в количестве летальных исходов (2 (6,5 %) в группе А и 1 (3,2 %) в группе В, $p = 0,999$).

Характеристика проводимой АМТ представлена в табл. 4.

При анализе проводимой АМТ выявлено, что рекомендациям Протокола в группе А следовали в 10 (32,3 %) случаях, тогда как в группе В число случаев соответствия Протоколу составило 21 (67,7 %), $p = 0,01$. Это отразилось на степени адекватности назначенной эмпирической АМТ: в группе А в 9 (29,0 %) случаях при первичном посеве из очага инфекции выявлены микроорганизмы, которые были устойчивы к первично назначенной схеме эмпирической антибиотикотерапии, тогда как в группе В число таких

случаев несоответствия АМТ чувствительности микроорганизмов составило 2 (6,5 %), $p = 0,042$. Соблюдение Протокола также привело к статистически значимому увеличению частоты деэскалации АМТ (в группе А 1 (3,2 %) случай, в группе В – 8 (25,8 %), $p = 0,026$).

Заключение

Контроль соблюдения протоколов эмпирической АМТ привел к повышению приверженности соблюдению утвержденных Протоколов эмпирической АМТ. Это повысило эффективность стартовой эмпирической АМТ за счет уменьшения количества случаев резистентности микроорганизмов, выявленных при первичных посевах, к назначенному антибиотiku. Также удалось добиться увеличения количества случаев деэскалации АМТ, что выражается как в уменьшении резистентности микроорганизмов, вызывающих ГСО у больных колопроктологического профиля, так и в потенциальном снижении стоимости лечения больных колопроктологического профиля антимикробными препаратами без потери качества терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. [*Surgical infections of the skin and soft tissues : Russian national recommendations / ed. B. R. Gelfand, V. A. Kubyshkina, R. S. Kozlova, N. N. Khachatryan = Khirurgicheskiye infektsii kozhi i myagkikh tkaney : Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii / pod red. B. R. Gelfanda, V. A. Kubyshkina, R. S. Kozlova, N. N. Khachatryan. M.: [b. i.], 2015. 109 s. (In Russ).].*
2. Абдоминальная хирургическая инфекция : Российские национальные рекомендации / ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Боргес, 2011. 98 с. [*Abdominal surgical infection : Russian national recommendations / ed. B. C. Savelyev, B. R. Gelfand = Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya : Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii / red. B. C. Savel'yeva, B. R. Gelf'anda. M.: Borges, 2011. 98 s. (In Russ).].*
3. 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.: Изд-во «Перо», 2018. 156 с. [*The SKAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) for inpatient care : Russian Clinical Recommendations / ed. S. V. Yakovleva, N. I. Briko, S. V. Sidorenko, D. N. Protsenko = Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi : Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii / pod red. S. V. Yakovleva, N. I. Briko, S. V. Sidorenko, D. N. Protsenko. — M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018. — 156 s. (In Russ).].*
4. 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. [*The strategy and tactics of using antimicrobial agents in hospitals in Russia : Russian national recommendations / ed. V. S. Savelyev, B. R. Gelfand, S. V. Yakovleva = Strategiya i taktika ispol'zovaniya antimikrobnnykh sredstv v LPU Rossii : Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii / pod red. V. S. Savel'yeva, B. R. Gelf'anda, S. V. Yakovleva. M.: [b. i.], 2012. 94 s. (In Russ).].*
5. 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 [Gusarov V. G., Lashenkova N. N., Petrova N. V., et al. Protocols of empirical antimicrobial therapy as a tool to improve the quality of emergency medical care for patients with infection in a multidisciplinary surgical hospital = Gusarov V. G., Lashenkova N. N., Petrova N. V. i dr. Protokoly empiricheskoy antimikrobnoy terapii kak instrument uluchsheniya kachestva neotlozhnoy meditsinskoy pomoshchi patsiyentam s infektsiyey v mnogoprofil'nom khirurgicheskom statsionare // Meditsinskiy alfavit. 2016. T. 4, № 33. S. 24–28 (In Russ).].
6. 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 [Gusarov V. G., Zamyatin M. N., Teplykh B. A., et al. Antibiotic resistance: ways to solve the problem in a multidisciplinary hospital = Gusarov V. G., Zamyatin M. N., Teplykh B. A. i dr. Antibiotikorezistentnost': puti resheniya problemy v mnogoprofil'nom statsionare // Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova. 2014. T. 9, № 3. S. 108–112 (In Russ).].
7. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N., Lashenkova N., Dementienko M., Shilkin D., Nesterova E. Results of antimicrobial stewardship program implementation in multidisciplinary hospital // ICU Management & Practice. 2018. Vol. 18, № 2. P. 125–127.
8. Хачатрян Н. Н., Карсотьян Г. С., Исаев А. И., Дибиров Т. М. Послеоперационные инфекционные осложнения: профилактика и лечение в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15, № 1. С. 41–49 [Khachatryan N. N., Karsot'yan G. S., Isaev A. I., Dibirov T. M. Postoperative infectious complications: prevention and treatment in conditions of increasing resistance of microorganisms = Khachatryan N. N., Karsot'yan G. S., Isaev A. I., Dibirov T. M. Posleoperatsionnyye infektsionnyye oslozhneniya: profilaktika i lecheniye v usloviyakh narastayushchey rezistentnosti mikroorganizmov // Infektsii v khirurgii. 2017. T. 15, № 1. S. 41–49 (In Russ).].
9. 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 // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 61. P. 26–38.
10. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические рекомендации / под ред. Б. И. Асланова, Л. П. Зуевой, А. В. Любимова и др. М.: [б. и.], 2014. 60 с. [*Epidemiological surveillance of infections associated with the provision of medical care: Federal clinical guidelines / ed. B. I. Aslanova, L. P. Zueva, A. V. Lyubimova et al. = Epidemiologicheskoye nablyudeniye za infektsiyami, svyazannymi s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi: Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii / pod red. B. I. Aslanova, L. P. Zuyevoy, A. V. Lyubimova i dr. M.: [b. i.], 2014. 60 s. (In Russ).].*