

Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара

Руднов В.А.^{1,2}, Колотова Г.Б.^{1,2}, Багин В.А.^{1,2}, Невская Н.Н.², Бельский Д.В.^{1,2}, Иванова Н.А.², Гайфутдинов Е.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия

Контактный адрес:

Владимир Александрович Руднов
Эл. почта: vrudnov@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, отделение реанимации и интенсивной терапии, управление антимикробной терапией.

Проведен анализ современных тенденций распространенности нозокомиальных инфекций, их этиологии и развития антибиотикорезистентности возбудителей. Показаны социальные и экономические последствия антибиотикорезистентности и реакция медицинского сообщества. Продемонстрирована роль интернет-ресурса AMRmap в мониторинге антибиотикорезистентности в РФ. Дана оценка результатов собственных подходов к управлению антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара.

The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care service

Rudnov V.A.^{1,2}, Kolotova G.B.^{2,1}, Bagin V.A.^{2,1}, Nevskaya N.N.², Belsky D.V.^{2,1}, Ivanova N.A.², Gayfutdinov E.A.²

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital №40, Yekaterinburg, Russia

Contacts:

Vladimir A. Rudnov
E-mail: vrudnov@mail.ru

Key words: antibiotic resistance, intensive care unit, antimicrobial therapy stewardship.

An analysis of current trends in the prevalence of nosocomial infections, their etiology and antibiotic resistance in pathogens was performed. Social and economic consequences of antimicrobial resistance as well as a medical community's response were shown. A role of the AMRmap Internet resource in monitoring antibiotic resistance in Russia was demonstrated. The results of our own approaches to the antimicrobial therapy stewardship in the intensive care service of a large hospital were evaluated.

Антибиотики являются одними из наиболее важных и значимых лекарственных средств, созданных человеком, которые уже более 70 лет широко используются в клинической практике. Помимо применения для терапии инфекций, они стали использоваться в животноводстве. Однако, эффект антибиотиков на биосферу оказался гораздо шире, чем предполагалось ранее: они оказывают негативное влияние на структуру и активность микробиоты почвы, воздуха и водных пространств. Отходы человеческой деятельности также могут содержать антибиотики и гены, обуславливающие устойчивость к ним, загрязняя и изменяя окружающую среду [1-6]. В клинических условиях расширение спектра этого класса лекарственных средств и показаний к их назначению не упростили ведение больных с инфекцией, а создали ряд трудностей и новых проблем при проведении терапии. Микроорганизмы в силу своей большей эволюционной пластичности формируют различные механизмы устойчивости к антибиотикам гораздо быстрее, чем человечество создает новые препараты. Другой потенциальной угрозой является сам пациент, принимавший антибиотики в стационаре или амбулаторных условиях и выделяющий препараты и их метаболиты в окружающую среду. В этом отношении особую опасность представляет семейство энтеробактерий, населяющее желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) мле-

копитающих, представители которого могут колонизировать и мочевыводящие пути. ЖКТ оказался, в том числе, огромным, долговременным и скрытым резервуаром для микроорганизмов, мутировавших под действием антибактериальных препаратов (АБП). Следует подчеркнуть, что в окружающей среде имеет место распространение не только резистентных бактерий, но и мобильных генетических элементов, кодирующих их устойчивость к АБП. Примером подобной эволюции может быть изменение свойств микробиоты у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), получавших неоднократные курсы АБТ в связи с обострением инфекционного процесса. У них выявлено значительное разнообразие и преобладание набора генов антибиотикорезистентности в кишечной микробиоте. Наиболее широко представлены гены устойчивости к таким АБП, как макролиды, бета-лактамы и фторхинолоны [7]. Таким образом, увеличение продолжительности жизни в целом и у данной популяции больных в частности, неизбежно влечёт за собой повышение числа обострений ХОБЛ, включая появление новых очагов инфекции и, соответственно, потребления антибиотиков. Это же заключение можно распространить и на другие клинические ситуации, например, на инфекции мочевых путей (ИМП), инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), интраабдоминальные инфекции (ИАИ). Так, ис-

следовательская группа SMART на основании оценки 357 штаммов, выделенных от пациентов с внебольничными ИАИ из 21 городов России, выяснила, что 11,9% изолятов являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [8]. Стабильное присутствие АБП в объектах внешней среды в совокупности с неоправданно широким применением антибиотиков в клинической практике приводит к появлению своего рода «супербактерий» с высоким потенциалом устойчивости. В результате мы оказались на пороге ситуации, когда из арсенала врачей исчезают антибиотики для лечения обычных бактериальных инфекций, и наблюдается повышение риска развития системных осложнений при наличии локального воспаления [9].

Целью данной публикации является анализ современной ситуации с антибиотикорезистентностью возбудителей инфекций на амбулаторном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи, а также оценка результатов собственных подходов к управлению антимикробной терапией (АМТ) в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара.

Ситуация с антибиотикорезистентностью возбудителей инфекций в крупных многопрофильных стационарах

Обеспокоенность вызывает ситуация в крупных стационарах, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в связи с распространённостью нозокомиальных инфекций (НИ), вызванных возбудителями с высоким уровнем резистентности к антибиотикам. При этом мы прежде всего делаем акцент на многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), поскольку ситуация с центральными районными больницами, которые, вероятно, составляют большинство лечебных учреждений России, не систематизирована. Объективными причинами для роста частоты НИ являются: снижение летальности в остром периоде критических состояний, увеличение продолжительности жизни при тяжёлых хронических заболеваниях, расширение показаний к хирургическим вмешательствам у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих, как правило, различную по степени выраженности фоновую патологию. ОРИТ оказались неким «горячим цехом резистентности», где используются спасительные, но агрессивные технологии мониторинга и лечения, которые могут сопровождаться развитием тяжёлых осложнений, включая инфекционные. Сам же пациент оказался новой искусственно созданной нишей для микроорганизмов в относительно изолированном пространстве. В результате этого, пребывание в ОРИТ характеризуется высокой плотностью участвующих в эпидемическом процессе популяций бактерий и медицинского персонала. Необходимо отметить и неограниченный таксономический перечень потенциальных возбудителей, их пассаж через организм, ослабленный фоновой патологией, травмой или операцией. Для таких пациентов характерна иммунная дисфункция, выражающаяся в повреждении механизмов антиинфекционной защиты. По данным различных источников, средняя частота НИ в ОРИТ ва-

рьирует от 25 до 49%, что в 5 раз и более превышает таковую в других отделениях стационара [10-12]. В качестве субъективной причины высокого уровня потребления АБП в ОРИТ следует отметить неумение некоторых врачей отличить колонизацию от инфекции, боязнь пропустить жизнеугрожающий процесс инфекционной природы, непоколебимую веру в продолжительную антибиотикопрофилактику, нежелание проводить деэскалацию АМТ, чрезмерно длительные курсы АМТ.

Рассматривая вопросы резистентности возбудителей инфекций в стационаре, обратим внимание, прежде всего, на многоцентровые отечественные исследования, которые планомерно проводятся Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Альянсом клинических микробиологов и химиотерапевтов. В частности, ещё в начале проведения исследования «МАРАФОН» (2011-2012 гг.), где биологический материал поступал на реидентификацию в единую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) из 25 стационаров 18 городов России, было установлено преобладание в качестве возбудителей НИ энтеробактерий (33,7%) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ): *Acinetobacter* spp. – 14,8%, *Pseudomonas aeruginosa* – 20,2% от всех исследованных штаммов. Впечатляющим оказался тот факт, что фенотипом экстремальной резистентности обладали 11,7% изолятов энтеробактерий, 86,9% изолятов *Acinetobacter* spp. и 57,4% изолятов *P. aeruginosa*. У 46,8% штаммов *Acinetobacter* spp. выявлено наличие генов приобретённых карбапенемаз молекулярного класса D, а у 28,6% штаммов *P. aeruginosa* – продукция металло-бета-лактамаз VIM типа; 66,9% изолятов *S. aureus* оказались нечувствительными к оксациллину. В качестве тревожного сигнала следует рассматривать обнаружение карбапенемаз OXA-48 и NDM суммарно у 4,1% изолятов *K. pneumoniae* [13-16].

В другом многоцентровом исследовании, «ЭРГИНИ» (32 стационара 18 городов РФ), проведённом в 2013 г., была изучена распространённость НИ, их нозологическая и этиологическая структура в зависимости от профиля отделений. Оказалось, что если в стационаре в целом частота НИ составляла 7,6%, то в ОРИТ достигала 26,3%. Значительно меньшей была распространённость НИ в терапии – 4,8%, хирургии – 4,1% и урологии – 2,9%. Оценочная частота НИ в ЛПУ России, по предположениям авторов, составляет весьма внушительную цифру – 2,3 млн. случаев в год. Среди НИ наиболее часто регистрировались инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) – 42,4%, ИМП – 19% и ИКМТ – 13,4%. В этиологии НИ преобладали грамотрицательные бактерии – 58,8%, реже встречались грамположительные бактерии – 32,8%. Устойчивость *E. coli* и *K. pneumoniae* к цефалоспорином составила 60,5 и 95,1% соответственно. Крайне высокая резистентность, как и в исследовании «МАРАФОН», отмечалась у НГОБ: только 26,5% *Acinetobacter* spp. и 59,1% штаммов *P. aeruginosa* были чувствительны к карбапенемам [17]. Таким образом, можно утверждать, что карбапенемы уже в 2012-2013 гг. потеряли свой прежний уровень активности и не могут считаться препаратами выбора для эмпирической терапии НИ [18]. Между тем, изменение устойчивости микроорганизмов к АБП в

различных регионах планеты неодинаково как по распространённости, так и по времени, что делает локальный мониторинг антибиотикорезистентности ключевым фактором для повышения эффективности АМТ.

Однако главным фактором, ограничивающим полезность данных многоцентровых исследований, является то, что в большинстве случаев результаты мониторинга в виде публикаций доходят до практических врачей с отставанием на 2-4 года. Кроме того, в публикациях имеет место ограниченный перечень вариантов анализа и представления данных. Это обстоятельство не может не снижать их информационную ценность для обоснования выбора эмпирической терапии. Для преодоления указанных проблем был создан интернет-ресурс AMRmap, который представляет собой систему мониторинга антибиотикорезистентности в РФ. AMRmap является веб-приложением со свободным доступом, расположенным по адресу <http://map.antibiotic.ru>. Данное приложение содержит суммарную информацию, полученную в результате многоцентровых исследований, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) и МАК-МАХ. Его база данных постоянно пополняется и в настоящее время содержит данные по чувствительности к АБП более 40 тыс. клинических изолятов, полученных из 72 городов РФ за период с 1997 г. по настоящее время [19]. Аналоги, существующие в мире: EARS-Net, ResistanceMap, NNIS и др. [20, 21].

Социальные и экономические последствия антибиотикорезистентности

Рост резистентности к АБП имеет как минимум следующие последствия: увеличение длительности лечения инфекций и частоты осложнений, повышение летальности и затрат на медицинскую помощь со стороны системы здравоохранения, семьи пациента и общества в целом. Согласно оценкам, в настоящее время только в Европе и США наблюдается не менее 50 тыс. летальных исходов, связанных с антибиотикорезистентностью. При сохранении имеющихся тенденций к 2050 г. в мире будут погибать от резистентности к АБП около 10 млн. человек в год. По причине ограниченности материальных ресурсов в странах с низким и средним уровнем доходов ситуация в них будет более драматична. Так, около 9 млн. из преждевременно умерших будут проживать в странах Африки и Азии. Ситуация в России остаётся малопонятной, прежде всего, в силу отсутствия реальных сведений о потреблении АБП и его структуре, загрязнении окружающей среды, распространённости НИ. В целом, если проблема не будет решаться, то экономические потери человечества от антибиотикорезистентности в период между 2017 и 2050 гг. будут составлять 60-100 трлн. долларов США [22].

Реакция медицинского сообщества на рост резистентности к антибиотикам

По всей видимости, Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) было первым, кто в 2008 г. официально проявил тревогу в связи с надвигающейся глобальной угрозой антибиотикорезистентности [23]. Складывающаяся ситуация не могла оставить равнодушной международное медицинское сообщество

и, в первую очередь, Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), которая 20 января 2014 г. выпускает проект резолюции, предложенный 13 странами Европы, Америки, Африки и Азии, отражающий необходимость борьбы с резистентностью [24]. Вслед за беспокойством клиницистов из-за увеличившейся летальности в связи с ростом резистентности возбудителей инфекций и потенциальной опасности её дальнейшего распространения, а также из-за сложившейся практики применения АБП в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и появления большого количества доказательств загрязнения окружающей среды, прозвучала реакция со стороны правительства Великобритании, когда лордом О'Neil по поручению премьер-министра Cameron была проведена оценка влияния растущей антибиотикорезистентности на экономику [22, 25-27]. Двумя годами позднее по инициативе J. Carlet (Франция) был создан Всемирный альянс по борьбе с антибиотикорезистентностью (WAAAR – World Alliance Against Antibiotic Resistance), объединивший широкий круг специалистов из различных стран почти со всех континентов. Учитывая особую значимость ОРИТ в распространении НИ и антибиотикорезистентности, в 2016 г. на основе Европейского общества по интенсивной терапии (ESICM) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) было создано новое медицинское объединение – ANTARCTICA (Antimicrobial Resistance in Critical Care), после чего был проведен круглый стол, посвящённый данной проблеме. К настоящему времени и ВОЗ, и ESICM/ESCMID/WAAAR выпустили свои рекомендации, в которых указаны практические шаги со стороны медицинского сообщества по ограничению распространения резистентности к антибиотикам среди ключевых возбудителей инфекций [28, 29].

Обоснование стратегии управления антимикробной терапией в ОРИТ

Необходимость внедрения программ управления АМТ в стационаре поддерживает всё большее количество клиницистов [30-33]. Среди последних публикаций особое внимание привлекают клинические рекомендации IDSA и Американского общества эпидемиологов (SHEA) [30]. Эти клинические рекомендации оформлены в виде программы, состоящей из 28 положений. Большое количество положений связано с наличием в реальной практике клиник разного профиля и существованием в них специфических проблем, связанных с АМТ. Само построение рекомендаций носит интегративный характер и основано на междисциплинарном подходе и существующих исследованиях в разных сферах клинической и лабораторной медицины на конкретный момент времени (2016 г.). Однако, далеко не все из них научно аргументированы в достаточной степени, а некоторые просто невыполнимы на данном этапе развития здравоохранения во многих странах, включая Россию. Более того, сомнительна возможность выполнения всех указанных положений в рамках одной клиники. Мы полагаем, что особенности профессионального образования и организации медицинской помощи в РФ и отдельных ЛПУ не могут не ока-

зывать влияние на процесс выбора и проведения АМТ. В этой связи представляется целесообразной адаптация предлагаемых программ и клинических рекомендаций к существующим условиям оказания медицинской помощи.

В настоящее время мы попытались подвести собственный промежуточный итог внедрения стратегии управления АМТ в работу службы реанимации и интенсивной терапии крупного лечебного учреждения – Городской клинической больницы №40 Екатеринбурга (1540 коек различного профиля), включающей 6 отделений, на базе которых развёрнуто 75 коек ОРИТ. Реализация процесса разработки и внедрения стратегии управления АМТ рассматривается нами в виде нескольких последовательных этапов (шагов).

I. Поддержка и понимание проблемы администрацией ЛПУ

Этот этап представляется основополагающим, поскольку без понимания и поддержки руководства ЛПУ последующие шаги будут малорезультативными. Сегодня управление процессом использования АБП в стационаре является абсолютной необходимостью, что отражается как на результатах оказания медицинской помощи, так и на финансовой состоятельности лечебного учреждения. В этом отношении должно сложиться единое понимание между всеми участниками организации лечебного процесса. Каждое ЛПУ под свою структуру пациентов и наиболее частые клинические ситуации, а также под используемые лечебно-диагностические технологии должно регламентировать назначение АБП путём выпуска соответствующих документов (приказы, алгоритмы и др.). Комплаентность в отношении этих документов будет высокой тогда, когда невыполнение со стороны того или иного специалиста окажется для него невыгодным с клинических, юридических или экономических позиций.

II. Формирование команды и постановка задач

Вполне обоснованным и логичным выглядит включение в её состав клинического фармаколога, реаниматологов, микробиолога и эпидемиолога. Однако, с нашей точки зрения, проблема заключается, прежде всего, в том, что далеко не везде имеются клинические фармакологи, и не все из них обладают необходимыми современными знаниями и способностями в области АМТ. Существуют и другие объективные трудности: необходимость видеть конкретного пациента в ежедневном режиме, контролировать течение его основного заболевания, обосновывать проведение инвазивных манипуляций, уметь в конкретных условиях отличать колонизацию от инфекции.

Сильно различается и квалификация врачебного и среднего медицинского персонала и, что не менее важно, возможность выполнения современных микробиологических исследований. Следовательно, проблема должна решаться по-разному, исходя из условий и возможностей ЛПУ. По этой причине, после прохождения первого этапа мы пошли путём подготовки отдельных врачей из уже сложившихся специалистов, работающих в службе реанимации и интенсивной терапии, по вопросам АМТ. В каждом из отделений реанимации за проблемы, связанные с АМТ, стал отвечать конкретный врач, получающий стимулирующие доплаты в силу расширения его функциональных

обязанностей. В некоторых ЛПУ это может быть хирург или терапевт или врач другой специальности. Наряду с очной формой обучения возможен вариант дистанционной подготовки. Очень важно поддерживать и поощрять их стремление к участию в многоцентровых исследованиях, конгрессах МАКМАХ и других образовательных форумах и мероприятиях по АМТ. Аргументами для такого шага являются высокая распространённость НИ, лучшее знание конкретной клинической ситуации, владение более широкой информацией о пациенте уже в силу ежедневного постоянного наблюдения. Наконец, жизнь показала, что многие из анестезиологов-реаниматологов отлично овладевают навыками, необходимыми для работы в операционной, но при этом не умеют, а некоторые, к сожалению, и не хотят вести пациентов в палате реанимации. Вероятно, в перспективе дело всё-таки дойдёт, как и в большинстве стран, до разделения специальности, но бороться с ростом популяции устойчивых к антибиотикам бактерий нужно было ещё вчера. Мы полагаем, что роль, клинических фармакологов, заключается, прежде всего, в клиническом анализе ситуации с лекарственной политикой и отдельных комментариях по самым разным проблемам фармакотерапии. Повседневную работу по анализу распространённости НИ, этиологической структуры, резистентности возбудителей в подразделениях реанимации, урологии или хирургии никто, кроме врачей, работающих там постоянно, не сделает, в том числе не охарактеризует ситуацию с соблюдением мер профилактики при уходе за критическим пациентом. Таким образом, ни в коей мере не отрицая роль и значение клинического фармаколога в современной клинике, мы пошли указанным выше путём, выбрав и подготовив в каждом ОРИТ одного-двух врачей-консультантов по вопросам АМТ. Их функциональные обязанности были определены приказом главного врача: контроль соблюдения протокола АМТ и профилактики, обоснованностью назначения АБП, консультации врачей профильных отделений, участие в формировании резервного фонда (пятница – воскресенье, праздничные дни), анализ потребления АБП за определённый период времени. Именно им было дано право назначать карбапенемы, фторхинолоны, «защищённые» пенициллины/цефалоспорины широкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам), ванкомицин и противогрибковые препараты. Остальные врачи могут использовать АБП в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) или назначенной схемы терапии инфекции в период дежурства. Желание сменить используемую схему АМТ из-за отсутствия клинической эффективности, а также при неотложной госпитализации требует обязательного обращения к консультанту.

III. Анализ проблем, связанных с АМТ. Оптимизация назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов

Анализ проблем, связанных с назначением антибиотиков, выполненный ответственными за АМТ врачами ОРИТ выявил ряд отклонений от клинических рекомендаций. Наиболее распространёнными ошибками при назначении АБП являются: чрезмерно длительная антибиотикопрофилактика инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ); использование цефалоспоринов

III поколения для ПАП; необоснованно широкое применение карбапенемов при терапии внебольничной инфекции; крайне низкая частота проведения деэскалации АМТ; чрезмерно длительная АМТ инфекций; антибиотикопрофилактика ИНДП при проведении ИВЛ. С нашей точки зрения, перечисленные ошибки являются характерными для большинства ЛПУ и служат главной причиной очень высокого потребления АБП. В свою очередь, высокое потребление АБП является одним из факторов формирования устойчивости бактерий в стационарах, хотя следует понимать, что само их использование уже является стимулом для активации механизмов резистентности. По этой причине, контролирующее назначение АБП врачи придерживались следующих положений:

1) *Регламентация использования отдельных АБП в повседневной практике.*

Мы убеждены, что не все врачи обладают необходимыми знаниями для назначения всего спектра АБП. Следовательно, необходимо разрешение на назначение карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов III-IV поколения, пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама, ванкомицина, флуконазола и эхинокандинов, которое выдаётся ответственными за АМТ врачами в каждом ОРИТ. Для получения препаратов в ночное время, в выходные и праздничные дни время, необходимое на получение препаратов, не превышает 2 часов.

2) *Строгое соблюдение принципов периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП).*

В качестве ключевых можно рассматривать следующие рекомендации:

- В большинстве случаев можно ограничиться цефазолином и ингибиторозащищённым пенициллином; при продолжительности операции до 3-х часов достаточно одной дозы препарата; в любом случае длительность ПАП не должна превышать одних суток. Это же положение распространяется и на механическую травму с раздавливанием мягких тканей и переломом костей скелета [36].
- Весомые доказательства пользы профилактического назначения АБП всем пациентам при тяжёлой термической травме отсутствуют [34]. Аргументированные доказательства клинической эффективности получены лишь в одном недавно проведенном исследовании для субпопуляции пострадавших, требующих ИВЛ [35].
- Цефалоспорины III поколения и фторхинолоны не должны назначаться для ПАП из-за их широкого использования в терапии инфекций и высокой способности индуцировать появление полирезистентных бактерий (MRSA, продуценты БЛРС и карбапенемаз) и колонизацию ЖКТ *Clostridium difficile* [37-39].
- Возможно рассмотрение вопроса в индивидуальном порядке о применении эртапенема у лиц с множественными курсами цефалоспоринов и фторхинолонов, колонизацией продуцентами БЛРС.
- Повсеместное внедрение эндовидеохирургии требует внесения корректив в концепцию ПАП.

3) *Комбинированная АМТ для отдельных клинических ситуаций.*

Комбинированная АМТ имеет преимущества только в отдельных клинических ситуациях. С позиций современ-

ных знаний можно выделить несколько основных показаний для назначения комбинированной АМТ в качестве стартовой эмпирической терапии: внебольничная пневмония, осложнённая сепсисом; сепсис с полиорганной недостаточностью и/или шоком, независимо от локализации первичного очага инфекции. При этом следует понимать, что убедительные клинические преимущества назначения комбинированной АМТ во втором случае отсутствуют, и принятие решения остаётся за врачом.

Возможно, следует рассматривать вопрос о назначении комбинированной АМТ при наличии тяжёлой иммуносупрессии, а также при наличии инфекции, вызванной НГОБ [40, 41].

В случае нозокомиального сепсиса, при высокой распространённости MRSA (>20%) в отделении возможно включение в схему терапии ванкомицина или другого препарата с активностью в отношении MRSA в зависимости от очага инфекции; в определённых клинических ситуациях это могут быть тедизолид, телаванцин или даптомицин.

Преимущества комбинированной АМТ показаны при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз (KPC, VIM). Компонентами комбинированной АМТ в этом случае являются (в различных комбинациях) карбапенемы, тигециклин, фосфомицин и колистин, иногда аминогликозиды [41-43].

4) *Использование деэскалации.*

Единого определения термина «деэскалация» не существует, но чаще всего под ней понимают «упрощение» схемы стартовой эмпирической терапии после получения результатов микробиологического исследования, т.е. переход с комбинированной терапии на монотерапию или переход на препарат с более узким спектром активности. Деэскалация рассматривается в качестве важной составляющей управления АМТ в целом [44]. Проведение деэскалации позволяет снизить летальность, распространённость отдельных резистентных микроорганизмов, а также материальные затраты [45-47]. В связи с этим соблюдение правила деэскалации строго рекомендуется, в частности, клиническими рекомендациями по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком [41]. Показано, что применение деэскалации возможно у 20-50% пациентов с тяжёлыми инфекциями [29]. Проведение деэскалации коррелировало с адекватной стартовой АМТ препаратами широкого спектра или их комбинацией, установленным возбудителем, с определением чувствительности и невысокой исходной тяжестью состояния. Вместе с тем, достаточно редкое проведение деэскалации в реальной практике связано с отсутствием необходимого микробиологического оборудования, высоким уровнем резистентности возбудителей, отсутствием достаточного уровня знаний и психологическим настроем медицинского персонала. Возможными сдерживающими факторами также служит отсутствие должного взаимодействия с микробиологами, а также заметного положительного влияния на локальную экологию [45, 48]. Однако влияние на динамику резистентности оценивалось всего в одном исследовании и было кратковременным [48]. В целом, мы считаем, что маловероятно ждать глобального эффекта в отношении распространения резистентности в стац-

онаре или ОРИТ от соблюдения лишь одной составляющей программы управления АМТ.

5) Сокращение длительности АМТ.

За последние 30 лет произошло существенное изменение рекомендаций по длительности АМТ от правила «+3-4 дня после нормализации температуры тела» до всего 7-10 дней, даже при лечении инфекций, осложнённых сепсисом [41, 49]. Желание регламентировать срок АМТ вполне понятно, но оказалось, что он зависит от особенностей взаимодействия макро- и микроорганизма, и только клиническое течение заболевания является определяющим фактором. Между тем, не вызывает сомнений само стремление к уменьшению продолжительности АМТ. Поиски обоснования безвредного для пациента сокращения сроков применения АБП при различных очагах инфекции продолжаются. По крайней мере, каждый день, подходя к больному, необходимо решать вопрос «а не отменить ли антибиотик?». Ориентация на биомаркёры системной воспалительной реакции бактериальной природы вполне возможна и служит подспорьем в принятии решения, но не является общедоступной. Клиническое течение заболевания, по-прежнему, остаётся первичным.

6) Переоценка подходов к профилактике антимикотиками.

Если целесообразность проведения противогрибковой терапии при выделении грибов из крови не вызывает вопросов, то в отношении упреждающего и профилактического назначения антимикотиков единая позиция отсутствует. Эта растущая проблема является крайне важной в связи с увеличением продолжительности жизни критических больных. Её решение с позиций прогностических шкал вносит некоторое упорядочивание, но не представляется оптимальным. По нашему мнению, весьма популярное правило Леона при его выполнении приводит к излишне широкому назначению антимикотиков. Оценка 3 балла по данной шкале будет у любого пациента с бактериальным сепсисом, подвергнувшегося хирургическому вмешательству. Получается, что они все нуждаются в обязательном назначении противогрибковых препаратов. И надо ли их назначать при риске кандидемии всего лишь в 8,5%? [50]. Вклад каждого из факторов риска в развитие кандидемии различен. Мы полагаем, что следует обращать особое внимание на сочетание колонизации грибами нестерильных локусов с необходимостью проведения полного парентерального питания, персистенция или рецидив системной воспалительной реакции при нормальном уровне прокальцитонина.

7) Внедрение в практику быстрых методов диагностики вирусных инфекций.

Ускорение диагностики посредством внедрения в рутинную практику ПЦР позволяет совсем отказаться или значительно сократить необходимость АМТ. В быстрой дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций может принести пользу и прокальцитонин, уровень которого в плазме крови при вирусных инфекциях не превышает 1 нг/мл, оставаясь, как правило, <0,5 нг/мл [29, 41, 51].

8) Роль новых АБП.

Появление в клинической практике новых классов АБП, направленных на определённые механизмы резистентности, показало их эффективность в конкретных

клинико-микробиологических ситуациях, но в очередной раз убедило специалистов в отсутствии их глобального влияния на сдерживание самого феномена устойчивости. Наоборот, преодоление имеющихся механизмов резистентности сопровождается появлением и селекцией новых детерминант устойчивости.

Нет сомнений в том, что по «точечным» показаниям с целью терапии инфекций, вызванных конкретными проблемными возбудителями, найдут своё место в клинической практике такие новые АБП, как цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, плазомицин и др.

Цефтазидим/авибактам уже зарегистрирован в РФ, и основной сферой его применения является терапия инфекций, вызванных энтеробактериями, устойчивыми к карбапенемам за счет продукции карбапенемаз ОХА-48 и КРС [29, 43, 52].

Цефтолозан/тазобактам, регистрация которого ожидается во втором полугодии 2018 г., потенциально важен для терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, включая штаммы, устойчивые к карбапенемам, антисинегнойным цефалоспорином и цефтазидиму/авибактаму. Особый интерес может иметь применение этого нового препарата для эмпирической терапии сепсиса с полиорганный недостаточностью, включая септический шок, у ранее неоднократно лечившихся антибиотиками пациентов или при наличии микробиологических доказательств инфекций, вызванных карбапенеморезистентными НГОБ. В данной ситуации определенным ориентиром могут быть рекомендации Испанского общества химиотерапии, в которых указывается на целесообразность назначения цефтолозана/тазобактама у лиц с сепсисом на фоне иммуносупрессии и других факторов риска наличия полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* или при высокой бактериальной нагрузке [53].

На стадии завершения клинических исследований находится азтреонам/авибактам, который обладает активностью в отношении энтеробактерий, резистентных к карбапенемам за счёт продукции не только карбапенемаз ОХА-48 и КРС, но и NDM (такие штаммы устойчивы к цефтазидиму/авибактаму). Разрабатывается ряд новых комбинаций карбапенемов с ингибиторами бета-лактамаз (имипенем/релебактам, меропенем/ваборбактам), а также продолжаются клинические исследования новых хинолонов, аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов и др. [44].

IV. Доказательства эффективности программ управления АМТ

В данной работе мы сконцентрировали наше внимание на результатах управления АМТ в службе реанимации и интенсивной терапии крупного ЛПУ. Наряду с изложенными принципами управления АМТ в ОРИТ, была проведена оценка эффективности их реализации в клинической практике. С этой целью сравнили ситуацию с потреблением АБП, резистентностью к ним возбудителей инфекций, распространённостью НИ и летальностью в ОРИТ нашего стационара в 2012 г., когда не проводилось управление АМТ, с ситуацией в 2016 г., в котором данные принципы были налажены. В целом, в службе реанимации и интенсивной терапии ЛПУ, вклю-

чающего 5 отделений (поливалентное, акушерское, нейрохирургическое, инфекционное, ожоговое), общее потребление АБП за указанный период времени снизилось почти в 2 раза (с 5938 до 3113 DDD/1000 койко-дней). Мы сознательно исключили из анализа отделение реанимации новорождённых, полагая, что это подразделение требует отдельного рассмотрения. Уменьшение потребления АБП на этапе ОРИТ касалось, прежде всего, следующих классов антибиотиков: карбапенемы (с 390 до 255 DDD/1000 койко-дней), цефоперазон/сульбактам (с 192 до 119 DDD/1000 койко-дней), ампициллин/сульбактам (с 2670 до 388 DDD/1000 койко-дней) и аминогликозиды (с 630 до 204 DDD/1000 койко-дней). В денежном выражении затраты на АБП снизились с 6669 до 2625 тыс. рублей. При этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что снижение затрат в большей степени было связано со снижением общего потребления АБП, а не с расширением закупок генериков. Значительное снижение общего потребления АБП было связано с сокращением длительности антибиотикопрофилактики (одна инъекция при операциях длительностью до 3 часов) и терапии инфекций, а также с исключением назначения АБП для предупреждения пневмонии у пациентов на ИВЛ, отказом от рутинного использования комбинации препаратов при тяжёлых инфекциях, применением антимикотиков с превентивной целью только при 5 баллах по шкале Leon.

Характерно, что внесённые изменения в стратегию назначения антибиотиков не повысили частоту НИ различной локализации среди пациентов ОРИТ. Это подтверждается при сравнении распространённости вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), ИМП, *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции и кандидемии в 2012 и 2016 гг. Наоборот, для некоторых из них наблюдалась незначительная тенденция к снижению: ВАП – с 15,5 до 13,7/1000 дней ИВЛ; ИМП – с 6,3 до 3,2/1000 дней катетеризации. Частота кандидемии не изменилась, составляя по 3 случая в год, а частота инфекций, связанных с *C. difficile*, практически сохранилась на прежнем уровне – 14 и 17 случаев. В то же время мы понимаем, что истинная распространённость *C. difficile*-ассоциированной инфекции могла сместиться в сторону профильных отделений, что также требует отдельного исследования. Между тем, изменения в распространённости ключевых резистентных штаммов и уровня антибиотикорезистентности были разнонаправленными (Таблица 1).

Сопоставляя этиологию НИ до и после внедрения стратегии управления АМТ, хотелось бы обратить внимание на снижение частоты встречаемости *P. aeruginosa* в качестве возбудителя – 36,0% и 19,4% ($p < 0,05$) соответственно. Более того, наблюдалось снижение доли карбапенеморезистентных штаммов *P. aeruginosa* с 61% до 43,5% ($p < 0,05$) и, особенно, частоты встречаемости MRSA – с 63,4% до 4,5% ($p < 0,05$) в популяции *S. aureus* (10/224). Доля продуцентов БЛРС среди энтеробактерий практически не изменилась – 61,3% и 57,8%. *A. baumannii* выделялся из биоматериала пациентов ОРИТ с прежней частотой – 10,1% и 9,9%. Однако, распространённость карбапенеморезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. увеличилась в 3 раза (с 19,8% до 61,6%), несмотря на рационализацию АМТ. В целом,

Таблица 1. Динамика распространённости ключевых микроорганизмов, являющихся маркерами антибиотикорезистентности

Микроорганизм	2012 год	2016 год	p
MRSA, %	63,4%	4,5%	<0,05
<i>P. aeruginosa</i> , %	36,0%	19,4%	<0,05
Карбапенеморезистентные штаммы <i>P. aeruginosa</i> , %	61,0%	43,5%	<0,05
<i>Acinetobacter</i> spp., %	10,1%	9,9%	>0,05
Карбапенеморезистентные штаммы <i>Acinetobacter baumannii</i> , %	19,8%	61,6%	<0,05
БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, %	61,9%	57,8%	>0,05

более строгий подход к назначению АБП посредством управления АМТ сопровождался снижением распространённости отдельных проблемных микроорганизмов и снижением доли антибиотикорезистентных штаммов. Между тем, упорядочивание назначения АБП и уменьшение распространённости некоторых полирезистентных микроорганизмов не привели к снижению летальности ни в одном из ОРИТ: поливалентное РАО №1 – 20,2% и 21,3%, нейрохирургическое РАО №3 – 2,6% и 1,9%, инфекционное РАО №4 – 16,0% и 15,3%, ожоговое РАО №5 – 31,7% и 28,6% соответственно. Возможно, это связано с более тяжёлым контингентом поступающих больных, влиянием других факторов интенсивной терапии или состоянием инфекционного контроля. Полученные нами результаты доказывают, что рациональное назначение АБП является лишь одним из путей ограничения роста резистентности, поэтому не менее важно и гораздо сложнее наладить оптимальный инфекционный контроль и неантибактериальную профилактику НИ.

Более оптимистичные результаты были получены в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» (Москва) при внедрении в практику стратегии мониторинга антибиотикорезистентности и управления АМТ у хирургических больных [54-55]. В её основу положена стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ). В данном учреждении авторы имели возможность практической реализации стратегии посредством создания междисциплинарной группы специалистов, принимающей ключевые решения о назначении АБП, протоколах ПАП и эмпирической АМТ. С её помощью была создана система инфекционного контроля, многоуровневые образовательные программы, внутренний аудит. Внедрение в жизнь данных положений позволило снизить распространённость таких возбудителей, как *E. faecium* с 1,4% до 0,3%; *K. pneumoniae* – с 15,1% до 9,9%; *A. baumannii* – с 7% до 3,3%; БЛРС-продуцирующие энтеробактерии – с 61,8% до 50,8%. Реализация стратегии управления АМТ сопровождалась уменьшением доли кандидемии с 8,6% до 2,8% и НГОБ с 14,8% до 4,7%. В свою очередь, снижение распространённости нозокомиальных возбудителей, резистентных к АБП, позволило уменьшить их общее потребление и снижение расходов. При общей положительной направленности управления АМТ различия в результатах могут быть связаны как с разными организационными особенностями учреждений, долей неотложных

госпитализаций, в том числе из других ЛПУ, исходным состоянием антибиотикорезистентности, так и с исследованной категорией больных.

Заключение

В нынешних условиях распространения АБП в окружающей среде и устойчивых к ним микроорганизмов нельзя оставлять без пристального контроля назначение этого класса лекарственных средств. Стратегия управления АМТ в крупном многопрофильном стационаре, адаптированная под нозологическую структуру, профиль больных и инфекционный контроль, в сложившейся ситуации более чем необходима и позволяет ограничить распространение антибиотикорезистентности большинства микроорганизмов, а также добиться без вреда для пациента

снижения экономических затрат. Резистентность к АБП в профильных отделениях стационара во многом связана со стратегией ведения пациентов в ОРИТ. Следует понимать, что нельзя контролировать развитие резистентности в ОРИТ без реализации всего комплекса современных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий не только в данном подразделении, но и в стационаре в целом. В данной ситуации существенное значение имеет ускоренная диагностика наличия инфекции, её этиологии и профиля резистентности возбудителей к АБП. На этапе интенсивной терапии необходимо стремиться к индивидуализации медицинской помощи и, помимо рационального назначения антибиотиков и антимикроботиков, необходима ежедневная оценка целесообразности пребывания в ОРИТ, а также разумное ограничение использования инвазивных технологий и, безусловно, повышение качества инфекционного контроля.

Литература

- Zhiganova L.P. Use of antibiotics in agricultural production in the United States and the European Community. Available at: www.portal-slovo.ru/impressionism/36424.php. Accessed 12.10.2014. Russian. (Жиганова Л.П. Использование антибиотиков в сельскохозяйственном производстве США и стран Европейского Сообщества. Доступно по адресу: www.portal-slovo.ru/impressionism/36424.php. Ссылка активна на 12.10.2014.)
- Larsson D., Pedro C., Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 2007;148:751-755.
- Gothwal R., Shashidhar T. Antibiotic pollution in the environment: a review. *Clean – Soil, Air, Water.* 2015;43(4):479-489.
- Kummerer K. Antibiotics in aquatic environment – a review, part I. *Chemosphere.* 2009;75:417-434.
- Fatta-Kassinos D., Meric S., Nikolau A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(1):251-275.
- Michael I., Rizzo C., Mc Andell C., et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for release of antibiotic in the environment: a review. *Water Res.* 2013;47:957-995.
- Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Deev I.A., et al. Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2015;17(2):157-166. Russian. (Федосенко С.В., Огородова Л.М., Деев И.А. и соавт. Анализ генетических детерминант антибиотикоустойчивости кишечной микрофлоры больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(2):157-166.)
- Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., SMART Study Group. Antimicrobial Resistance of Gram-negative Microorganisms Causing Complicated Intra-abdominal Infections in Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2015;17(3):227-234. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., исследовательская группа SMART. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(3):227-234.)
- Barber S., Sutherland N. O'Neil review into antibiotic resistance. CDP 2017/0074 6.03.2017. Available at: <http://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/CDP-2017-0074/CDP-2017-0074.pdf>.
- Esen S., Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicenter 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(2):144-148.
- Richards M.J., Edwards J., Culver D., Gaynes R. Nosocomial infections in medical intensive care units in The United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27(5):887-892.
- Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich A.V., and the RIORITA Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2011;13(4):294-303. Russian. (Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТА. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13(4):294-303.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Enterobacteriaceae* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16(4):254-265. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):254-265.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Acinetobacter* spp. Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16(4):266-272. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):266-272.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16(4):273-279. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):273-279.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Staphylococcus aureus* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16(4):280-286. Russian. (Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):280-286.)
- Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotiki i himioterapija.* 2016;61(5-6):32-42. Russian. (Яковлев

- С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и соавт. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016;61(5-6):32-42.
18. Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., et al. Antimicrobial Resistance Patterns of Gram-negative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2008;10(2):96-112. Russian. (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационарах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;10(2):96-112.)
 19. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.)
 20. CDDEP. Resistance Map. Antibiotic Resistance. Available at: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Accessed: 12.12.2015.
 21. ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network [EARS-Net]. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-resistance/EARS-Net/Pages/EARS-Net.aspx>. Accessed: 11.07.2016.
 22. O'Neil J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrobial Res*. 2014;1-16.
 23. Spielberg D., Guidos R., Gilbert D., et al. The epidemic of antibiotic-resistant infection: a call to action for the medical community from Infection Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:155-164.
 24. Combating antimicrobial resistance, including antibiotic resistance. WHO Executive Board 134 session. January 20, 2014.
 25. ECDC/EMEA. Technical report. The bacterial challenge: time to react. September 2009. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/publication/Publications/0909_TER_Thebacterial_challenge_time_to_react.pdf. Accessed Oct 31, 2013.
 26. Davies S. Annual report department of health. Press release, March 12, 2013.
 27. Department of health and prime minister's office. Prime minister warns of global threat of antibiotic resistance. July 2, 2014.
 28. Implementation of the global action plan on antimicrobial resistance. WHO GAP AMR Newsletter №6 March 1-15, 2016. Available at: www.who.int/antimicrobial-resistance/news/amr-newsletter-no6-1mar2016.pdf?ua=1.
 29. De Waele J., Akova M., Antonelli M., et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):189-196.
 30. Barlam T., Cosgrove S., Abbo L., et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Disease Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-e77.
 31. Pollak L., van Santen K., Weiner L., et al. Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care Hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Network (NHSN) annual hospital survey. *Clin Infect Dis*. 2016;63:446-449.
 32. Honda H., Ohmagari N., Tokuda Y., et al. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:119-126.
 33. Anderson D., Jenkins T., Evans S. The role of stewardship in addressing antibacterial resistance: stewardship and infection control committee of the antibacterial resistance leadership group. *Clin Infect Dis*. 2017;64(S1):36-40.
 34. Avri T., Levkovich A., D'Ad-El D., et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:241-248.
 35. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., et al. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of Japanese Nationwide database. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):60-66.
 36. Hoff W., Bonadies J., Cachecho R., et al. East practice management guidelines work group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma*. 2011;70(3):751-754.
 37. Colodner R., Rock W., Chazan B., et al. Risk factors for the development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:163-167.
 38. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos G., et al. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1379-1382.
 39. Pepin J., Saheb N., Coulombe M.A., et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254-1260.
 40. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015;17(2):84-126. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(2):84-126.)
 41. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;3(3):304-377.
 42. Daikos G., Tsaousi S., Tzouveleki L., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: lowering mortality by antibiotic combination schemes and role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2322-2328.
 43. Bassetti M., De Waele J., Eggiman P., et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):776-795.
 44. Kollef M., Micek S. Antimicrobial de-escalation: what is in a name? *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):1018-1020.
 45. Tabah A., Cotta M., Garnacho-Montero J., et al. A systematic review of the definition, determinants and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the ICU. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):1009-1017.
 46. Collins V., Marchaim O., Pogue J., et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infection caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2173-2177.
 47. Garnacho-Montero J., Gutierrez-Pizarra A., Escobedo-Ortega A., et al. De-escalation of empirical therapy associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32-40.
 48. Leon M., Bechis C., Baumstarck K., et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: multicenter non-blinded randomized trial. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1399-1408.
 49. Bochorishvili V.G. Sepsisology with the basics of infectious pathology. Мецниереба. Тбилиси., 1988. 806 p. Russian. (Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Мецниереба. Тбилиси., 1988. 806 с.)
 50. Leon M., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34(3):730-737.
 51. Falcey A., Murata Y., Walsh E. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med*. 2007;167:354-360.
 52. Morill H., Pogue J., Kaye K., LaPlante K. Treatment option for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv050.
 53. Mensa J., Barberan J., Soriano A., et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infection by *P. aeruginosa*: guidelines by Spanish Society Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):78-100.
 54. Гусаров В.Г. Стратегия мониторинга и управления антибиотикорезистентностью при лечении инфекций у хирургических больных в многопрофильном стационаре: автореф. дис... д-ра мед наук: 14.01.17. Гусаров Виталий Геннадьевич. М., 2017. 43 с.
 55. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N., et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital. *ICU management and practice*. 2018;18(2). Available at: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital>.