

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МОРОЗОВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: 8-904-0155118, e-mail: ammorozov@gmail.com

СЕРГЕЕВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

ЖУКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; докт. мед. наук, заведующий кафедрой скорой помощи и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

ЕПИФАНОВ НИКОЛАЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0079-9057; врач-хирург, ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина, Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4

МУРАВЛЯНЦЕВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0942-4614; студентка 5 курса факультета лечебное дело ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

РЫЖОВА ТАИСИЯ СТАНИСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8572-4862; студентка 5 курса факультета лечебное дело ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

ПОТОЦКАЯ ЛИДИЯ АУРЕЛИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6283-2310; студентка 4 курса факультета лечебное дело ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

Реферат. Введение. Выбор эффективной стартовой антибактериальной терапии является ключевой проблемой на этапе лечения гнойно-септических заболеваний в хирургическом стационаре. Обоснованное назначение конкретных фармакологических групп препаратов с определенной продолжительностью курса в соответствии с чувствительностью возбудителя не только значительно улучшает качество антимикробной терапии, но и предотвращает развитие антибиотикорезистентности, которая в настоящее время приобрела глобальный характер. **Целью исследования** является выявление наиболее распространенных возбудителей гнойно-септических заболеваний у пациентов хирургического стационара и мониторинг их чувствительности к антибактериальным препаратам с целью подбора оптимальной эмпирической стартовой терапии.

Материалы и методы. Представлен статистический анализ результатов бактериологического исследования гнойного отделяемого из очагов хирургической инфекции у 285 больных хирургического отделения ГБУЗ ГКБ №7 г. Твери. **Результаты и их обсуждение.** При анализе результатов бактериологического исследования в условиях хирургического стационара выявлен широкий спектр патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* и ряд других микроорганизмов с частотой встречаемости 3% и менее с последующим определением их чувствительности к антибактериальным препаратам. Полученные результаты были сопоставлены с данными по Российской Федерации и глобальной статистикой. **Выводы.** Доминирующими грамотрицательными микроорганизмами в условиях хирургического стационара являлись *Escherichia coli*, грамположительными - *Staphylococcus aureus*. Оценка локальной чувствительности показала, что преобладающий процент микроорганизмов чувствителен к гентамицину, хлорамфениколу и ципрофлоксацину. Полученные данные упрощают подбор эффективной стартовой этиотропной антибактериальной терапии, что повышает качество антимикробной терапии и снижает темпы формирования полирезистентности. Однако, учитывая темпы развития антибиотикорезистентности, в настоящий момент сохраняется необходимость постоянного мониторинга чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам в рамках каждого конкретного отделения лечебно-профилактического учреждения.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикотерапия, хирургическая инфекция, чувствительность, резистентность.

Для ссылки: Проблема выбора стартовой этиотропной терапии в хирургической практике / Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15. вып. 3. — С.45–53. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(3).45–53.

THE PROBLEM OF CHOOSING STARTING ETHIOTROPIC THERAPY IN SURGICAL PRACTICE

MOROZOV ARTEM M., ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozov@gmail.com

SERGEYEV ALEKSEY N., ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4

ZHUKOV SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Tver State Medical University, 170100, Russia, Tver, Sovetskaya str., 4

EPIFANOV NIKOLAY Y., ORCID ID: 0000-0002-0079-9057; surgeon, GBUZ GKB im. S.S. Yudina, Russia, 115446, Moscow, Kolomensky proezd, 4

MURAVLJANCEVA MARIJA M., ORCID ID: 0000-0002-0942-4614; 5th year student of the Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4

RYZHOVA TAISIJA S., ORCID ID: 0000-0002-8572-4862; 5th year student of the Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4

POTOCKAJA LIDIJA A., ORCID ID: 0000-0001-6283-2310; 5th year student of the Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, st. Sovetskaya str., 4

Abstract. Introduction. The choice of an effective starting antibiotic therapy is a key problem at the stage of treatment of purulent-infectious diseases in a surgical hospital. Justified prescription of certain pharmacological groups of drugs with a certain duration of the course in accordance with the sensitivity of the pathogen prevents the development of antibiotic resistance, which has now acquired a global character. The aim of the study identification of the most common causative agents purulent-septic diseases in patients of

a surgical hospital and monitoring of their sensitivity to antibacterial drugs in order to select the optimal empirical starting therapy. **Materials and methods.** A statistical analysis of the results of bacteriological examination of purulent discharge from foci of surgical infection of 285 patients of the surgical department of the City Clinical Hospital 7 in Tver is presented. **Results and its discussion.** The analysis of the results of bacteriological research revealed a wide range of microorganisms in a surgical hospital, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and a number of microorganisms from the category «other» with less frequency of occurrence sensitivity to antibacterial drugs. The results obtained were compared with the data for the Russian Federation and global statistics. **Conclusions.** The dominant gram-negative microorganisms were *Escherichia coli* and gram-positive ones - *Staphylococcus aureus*. Local sensitivity assessment showed that the predominant percentage of microorganisms is sensitive to gentamicin, chloramphenicol and ciprofloxacin. The data obtained simplifies the selection of an effective starting antibiotic therapy, which reduces the rate of formation of multidrug resistance. However, taking into account the rate of development of antibiotic resistance, at the moment, there remains a need for constant monitoring of the sensitivity of pathogens to antibacterial drugs within each specific department of a medical and prophylactic institution.

Key words: antibiotics, antibiotic therapy, surgical infection, sensitivity, resistance.

For reference: Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, Epifanov NY, Muravljanceva MM, Ryzhova TS, Potockaja LA. The problem of choosing starting ethiotropic therapy in surgical practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(3): 45–53. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(3).45–53.

Введение. На современном этапе развития медицины антибактериальная терапия является ключевым и незаменимым компонентом лечения большинства инфекций бактериальной природы, в том числе хирургической, которая занимает одно из ведущих мест в работе персонала отделения общей хирургии, при этом оптимальный терапевтический эффект достигается только в случае правильно подобранной этиотропной терапии [1, 2].

Глобальные успехи в лечении бактериальных инфекций различной этиологии были достигнуты в период с 30-х по 60-е годы прошлого столетия. Одной из величайших вех медицины стало открытие в 1928 году британским микробиологом А. Флемингом первого антибиотика – пенициллина. Открытие пенициллина положило начало «золотому веку» антибиотиков, достигшему пика в середине 1950-х годов [2, 3]. Всего за несколько десятков лет антибиотики радикально изменили современную медицину, спасли бесчисленное количество жизней и увеличили среднюю продолжительность жизни человека. Однако уже в конце 1950-х – начале 1960-х годов впервые было обнаружено такое явление, как устойчивость среди микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Появление устойчивых штаммов привело к огромным клиническим и экономическим потерям, но, самое главное, к гибели больных. В связи с уменьшением количества открытий антибиотиков, а также снижением к ним чувствительности многих патогенных микроорганизмов, возник кризис устойчивости к противомикробным препаратам [2, 4].

В современной медицине, несмотря на постоянные усилия по противодействию, проблема антибиотикорезистентности приобрела глобальный характер. Темпы открытия новых мощных и эффективных противомикробных препаратов намного ниже, чем появление резистентных штаммов микроорганизмов, кроме того, механизмы резистентности к антибиотикам многогранны [5]. Были предприняты многочисленные попытки очертить различные аспекты устойчивости к антибактериальным препаратам, однако на данный момент отсутствует единый международный алгоритм действий, который позволил бы повсеместно решить данную глобальную проблему, в том числе и на политическом уровне [2].

Непрерывное и необоснованное применение антибиотиков спровоцировало появление и распространение патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или «супербактерий» [6]. Антибиотикорезистентность и, как следствие, неэффективность антибиотиков стали основной причиной увеличения количества гнойно-воспалительных

заболеваний и послеоперационных осложнений, плохо поддающихся традиционной антибактериальной терапии, что, в свою очередь, способствует увеличению заболеваемости, смертности, продолжительности госпитализации больных и финансовой нагрузки на систему здравоохранения [7, 8].

Одним из основных моментов в предупреждении формирования полирезистентности является рациональное использование антибактериальных препаратов, которое включает в себя обоснованное назначение определенных фармакологических групп с определенной продолжительностью курса. Необоснованное назначение антибиотиков, неверно подобранные дозировки, несоблюдение продолжительности курса лечения, а также ошибочный выбор группы препарата без учета результатов микробиологического исследования чувствительности возбудителей может способствовать развитию локальной устойчивости микроорганизмов. Появление отдельных клинических изолятов в ряде случаев может стать причиной неэффективности антибактериальной терапии как в отделениях стационара, так и в амбулаторной практике [8, 9].

Для определения видовой принадлежности конкретного возбудителя используется бактериологический метод, который сводится к культивированию микроорганизмов с дальнейшим определением их чувствительности к антибактериальным препаратам. Данный процесс является достаточно трудоемким и длительным, так как включает в себя несколько этапов, таких как забор биологического материала, доставка его в лабораторию, инкубация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. При этом сроки бактериологического исследования колеблются в зависимости от возбудителя от 1-2 дней до нескольких недель. Кроме того, могут возникать ситуации, увеличивающие сроки исследования, такие как нарушение правил забора, маркировки и хранения биоматериала, методики исследования, а также ошибки в интерпретации результатов [10, 11].

Таким образом, на начальных этапах лечения отсутствует достоверная информация о возбудителе инфекционного процесса и его чувствительности к антибиотикам, в связи с этим врач вынужден прибегать к назначению антибиотиков широкого спектра действия эмпирическим путем. В настоящее время подбор стартовой антибактериальной терапии осуществляется на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, клинических рекомендаций соответствующего гнойно-септического заболевания, а также на основе анализа эпидемиологических данных и данных

резистентности к антимикробным препаратам в Российской Федерации (онлайн-платформа AMRmap) [8, 12].

С практической точки зрения особый интерес представляет анализ данных не только по Российской Федерации в целом, но и по отдельным субъектам, вплоть до определенных отделений конкретных лечебно-профилактических учреждений. В связи с этим появляется необходимость обобщения накопленных данных о результатах определения чувствительности к антимикробным препаратам и их последующего клинического применения с целью подбора эффективной стартовой этиотропной терапии гнойно-септических заболеваний в соответствующем отделении. Новизна исследования заключается в оценке локальной чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, выделенным в хирургическом отделении ГБУЗ ГKB №7 г. Твери.

Цель исследования. Выявление наиболее распространенных возбудителей гнойно-септических заболеваний у пациентов хирургического стационара и мониторинг их чувствительности к антибактериальным препаратам с целью подбора оптимальной эмпирической стартовой терапии.

Материал и методы. В настоящем исследовании был проведен статистический анализ результатов бактериологического исследования биологического материала, раневого отделяемого из очагов хирургической инфекции у больных, находящихся на лечении в хирургическом стационаре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №7» г. Твери. В ходе анализа было обработано 298 результатов микробиологических исследований. Нозокомиальная инфекция при этом не исключалась.

Для выявления флоры отделяемого был выбран стандартный метод бактериологического исследования. Биологический материал, получаемый от больного в условиях стационара, доставлялся в стерильной таре в бактериологическую лабораторию. В последующем проводились бактериоскопия и посев материала на питательные среды (5 % кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Эндо). Инкубация материала проводилась в суховоздушном термостате при 37 °C в течение 24 часов. После идентификации культуры определялась чувствительность выявленной флоры к стандартной панели антибактериальных препаратов, с этой целью был применен стандартный метод диффузии в агар с использованием дисков (диско-диффузионный метод EUCAST). Оценка уровня чувствительности микроорганизмов производилась путем измерения диаметров зон задержки роста вокруг дисков и сопоставления их со специальными таблицами.

С помощью программы Microsoft Excel 2016 была проведена обработка вариационного ряда с вычислением средних арифметических величин, ошибки средней, показателей достоверности различий по критерию Стьюдента. Был найден коэффициент корреляции Пирсона для определения степени взаимосвязи между вычисляемыми показателями, $p < 0,05$ считался достоверным интервалом, помимо этого был использован индивидуальный анализ цифровых данных (в процентном соотношении) в качестве дополнительной объективизации полученных результатов.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов бактериологического исследования у 286 пациентов

хирургического профиля выявлен широкий спектр микроорганизмов, в 45 (16%) случаях рост микрофлоры не был обнаружен. Среди выявленных микроорганизмов преобладали *Escherichia coli*, которая являлась возбудителем хирургической инфекции в 27% случаев, в 25% случаев в качестве патогена был выявлен *Staphylococcus aureus*, в 10% - *Klebsiella pneumoniae* и в 8% - *Klebsiella oxytoca*, остальные микроорганизмы составили 30% случаев.

Наибольшее распространение среди выявленных возбудителей хирургической инфекции получили грамотрицательные палочки *Escherichia coli* (табл.1), которые показали наибольшую чувствительность к гентамицину из группы аминогликозидов ($p2 < 0,001$, $p3 < 0,001$) и в равной степени высокую чувствительность к ампициллину и хлорамфениколу ($76,92\%$ $p2 < 0,001$, $p3 < 0,001$), что говорит о потенциально высокой эффективности применения данных препаратов в виде монотерапии инфекций, вызванных эшерихиями.

Фторхинолоны и цефалоспорины традиционно являются препаратами выбора для эмпирического лечения инфекций, вызванных грамотрицательной кишечной палочкой. В настоящем исследовании также выявлена высокая чувствительность выделенной флоры к ципрофлоксацину - фторхинолону II поколения ($76,92\%$ $p2 < 0,001$, $p3 < 0,001$). Однако наблюдалась низкая и крайне низкая чувствительность к цефтриаксону ($6,15\%$ $p2 < 0,001$, $p3 = 0,445$) и цефокситину ($1,54\%$ $p2 = 0,003$) соответственно. Полученные результаты вероятно связаны с наблюдающимся в последние десятилетия повышением частоты внебольничной инфекции, обусловленных *E. coli*, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС, ESBL) [13]. Вследствие широкого распространения энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии инфекций, вызванных *Escherichia coli*, стали чаще применяться карбапенемы. Однако в последние годы в разных регионах России наблюдается рост штаммов *E. coli*, устойчивых и к карбапенемам [14]. В настоящем исследовании выявлена низкая чувствительность к препаратам из данной группы – имипенему ($10,77\%$ $p2 = 0,3$, $p3 = 0,356$). Также наблюдалась низкая чувствительность и к другим β -лактамам, а именно амоксициллину – полусинтетическому пенициллину ($6,15\%$ $p2 < 0,001$, $p3 = 0,04$).

Кроме того, среди выделенных *E. coli* большая часть возбудителей показали низкую чувствительность к фосфомицину ($9,23\%$ $p2 = 0,195$, $p3 = 0,095$) - производному фосфоновой кислоты, что не соответствует данным мировой статистики, согласно которым более 95% энтеробактерий чувствительны к данному препарату [14], помимо этого крайне низкую чувствительность данный вид возбудителя показал к амикацину ($4,62\%$ $p2 < 0,001$, $p3 = 0,053$), доксициклину ($3,08\%$ $p2 = 0,186$, $p3 = 0,120$) и нитрофурантоину ($3,08\%$ $p2 = 0,628$, $p3 = 0,949$).

Основным грамположительным возбудителем гнойно-септических заболеваний в исследовании являлся *Staphylococcus aureus* (табл. 1), который стал причиной хирургической инфекции в 25% случаев, из них в большинстве случаев была выявлена чувствительность к препаратам из группы β -лактамных антибиотиков, а именно цефтриаксону ($41,38\%$ $p1 < 0,001$, $p3 < 0,001$) и амоксициллину ($31,03\%$ $p1 < 0,001$, $p3 = 0,099$), а также к аминогликозидам, таким как гентамицин ($39,66\%$ $p1 < 0,001$, $p3 = 0,743$) и амикацин ($31,03\%$ $p1 < 0,001$, $p3 = 0,035$).

Таблица 1.
Чувствительность к антибиотикам выделенных *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и прочих возбудителей
Table 1.

Antibiotic sensitivity of isolated <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> and other microorganism										
	P	<i>Escherichia coli</i> n=65			<i>Staphylococcus aureus</i> n=58			Прочее n=61		
		абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P
амикацин	p1	3	4,62	-	18	31,03	<0,001	9	14,75	0,053
	p2			<0,001			-			0,035
	p3			0,053			-			-
амоксициллин + клавуланат	p1	0	-	-	1	1,72	-	1	1,64	-
	p2			-			-			0,972
	p3			-			-			-
амоксициллин	p1	4	6,15	-	18	31,03	<0,001	11	18,03	0,04
	p2			<0,001			-			0,099
	p3			0,04			-			-
ампициллин	p1	50	76,92	-	0	-	-	3	4,91	<0,001
	p2			-			-			-
	p3			<0,001			-			-
ванкомицин	p1	0	-	-	1	1,72	-	3	4,91	-
	p2			-			-			0,334
	p3			-			-			-
гентамицин	p1	59	90,77	-	23	39,66	<0,001	26	42,62	<0,001
	p2			<0,001			-			0,743
	p3			<0,001			-			-
доксциклин	p1	2	3,08	-	5	8,62	0,186	6	9,84	0,120
	p2			0,186			-			0,820
	p3			0,120			-			-
имипенем	p1	7	10,77	-	10	17,24	0,300	10	16,39	0,356
	p2			0,300			-			0,902
	p3			0,356			-			-
клиндамицин	p1	0	-	-	3	5,17	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
линезолид	p1	0	-	-	10	17,24	-	1	1,64	-
	p2			-			-			0,004
	p3			-			-			-
меропенем	p1	0	-	-	2	3,45	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
моксифлоксацин	p1	0	-	-	1	1,72	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
нитрофурантоин	p1	2	3,08	-	1	1,72	0,628	2	3,28	0,949
	p2			0,628			-			0,589
	p3			0,949			-			-
норфлоксацин	p1	0	-	-	3	5,17	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
офлоксацин	p1	0	-	-	5	8,62	-	1	1,64	-
	p2			-			-			0,082
	p3			-			-			-
оксациллин	p1	0	-	-	1	1,72	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
сульфаметоксазол + триметоприм	p1	0	-	-	2	3,45	-	0	-	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
тетрациклин	p1	0	-	-	10	17,24	-	1	1,64	-
	p2			-			-			0,004
	p3			-			-			-
тобрамицин	p1	0	-	-	0	-	-	6	9,84	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
фосфомицин	p1	6	9,23	-	2	3,45	0,195	12	19,67	0,095
	p2			0,195			-			0,007
	p3			0,095			-			-
фуразолидон	p1	0	-	-	0	-	-	7	11,48	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
хлорамфеникол	p1	50	76,92	-	0	-	-	9	14,75	<0,001
	p2			-			-			-
	p3			<0,001			-			-

	p*	Escherichia coli n=65			Staphylococcus aureus n=58			Прочее n=61		
		абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P
цефепим	p1	0	-	-	8	13,79	-	2	3,28	-
	p2			-			-			0,039
	p3			-			-			0,003
цефокситин	p1	1	1,54	-	10	17,24	-	0	-	-
	p2			0,003			-			-
	p3			-			-			-
цефоперазон	p1	0	-	-	1	1,72	-	1	1,64	-
	p2			-			-			0,972
	p3			-			-			-
цефтазидим	p1	0	-	-	0	-	-	2	3,28	-
	p2			-			-			-
	p3			-			-			-
цефтриаксон	p1	4	6,15	-	24	41,38	<0,001	6	9,84	0,455
	p2			<0,001			-			<0,001
	p3			0,445			<0,001			-
ципрофлоксацин	p1	50	76,92	-	6	10,34	<0,001	9	14,75	<0,001
	p2			<0,001			-			0,469
	p3			<0,001			-			-

*Уровень значимости p1 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы Escherichia coli. Уровень значимости p2 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы Staphylococcus aureus. Уровень значимости p3 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы прочих возбудителей. Общее значение p по каждому возбудителю к каждому антибиотику представляет собой интервал от наименьшего до наибольшего возможного значения.

Механизм действия аминогликозидов связан с повреждением цитоплазматической мембраны и подавлением биосинтеза белков на рибосомах в результате необратимого связывания с 30S субъединицей. Препараты данной группы оказывают выраженное бактерицидное действие на грамотрицательную флору [15].

Механизм действия β-лактамовых антибиотиков связан с инактивацией ферментов бактерий, необходимых для синтеза клеточной стенки. В настоящее время среди грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе S. aureus, растет количество микроорганизмов, обладающих механизмом устойчивости к β-лактамам антибиотикам, связанным с приобретением ферментов с β-лактамазной активностью, что вероятно объясняет выявленную среди выделенных патогенов данного вида низкую чувствительность к цефокситину (17,24% p1=0,003), цефепиму (13,79% p3=0,039) и крайне низкую чувствительность к цефоперазону (1,72% p3=0,972) [16]. Однако была выявлена парадоксально низкая чувствительность к ингибиторозащищенному β-лактаму – амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой (1,72 p3=0,972%).

Кроме того, стоит отметить высокую резистентность обнаруженного золотистого стафилококка к оксациллину (1,72%), что подтверждает данные мировой статистики о увеличении распространенности метициллин (оксациллин) резистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) как этиологического фактора внебольничных и нозокомиальных инфекций [17]. Частота встречаемости MRSA среди стафилококков может колебаться от 0 до 80% в зависимости от стационара и географического региона [18].

Вторым по частоте грамотрицательным микроорганизмом среди всего числа выделенных в данном исследовании являлась Klebsiella pneumoniae (табл. 2), которая была обнаружена в 10% случаев. Согласно настоящему исследованию более половины выделенных штаммов (52,17%) показали высокую чувствительность к антибиотикам семейства карбапенемов (имипенем (p4=0,057)), что соответствует статистическим данным многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН, согласно которому

доля K. pneumoniae, чувствительная к карбапенемам, составила 58,4% [19]. Однако следует отметить, что количество K. pneumoniae, чувствительных к данным антибактериальным препаратам, снизилось по сравнению с прошлым десятилетием. Данный факт является плохим прогностическим признаком в отношении эффективности препаратов данной группы при лечении гнойно-септических заболеваний, этиологическим фактором которых выступает K. pneumoniae [20].

Помимо этого, среди выявленных K. pneumoniae была выявлена относительно низкая чувствительность к гентамицину - представителю группы аминогликозидов (39,13% p4<0,001, p6=0,823), а также к фуразолидону (21,74%) - производному нитрофурана. Была определена низкая чувствительность K. pneumoniae к β-лактамам антибиотикам: полусинтетическим пенициллинам амоксициллину (17,39% p4=0,486, p6=0,762), амикацину (21,74% p6=0,639) и цефалоспорином: цефепиму (8,70% p4=0,884, p6=0,867), цефтриаксону (8,70% p4=0,884, p6=0,042). Снижение чувствительности к данным препаратам обусловлено плазмидной локализацией генов, которые кодируют синтез фермента β-лактамаза расширенного спектра действия, в результате чего эффективность препаратов данных групп по отношению к инфекционным заболеваниям, вызванных K. pneumoniae, снижается. Следует упомянуть, что ингибиторозащищенные пенициллины, такие как амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой (8,70%), также не обладали высокой эффективностью против данного штамма микроорганизмов [21].

Крайне низкая чувствительность среди выделенных штаммов наблюдалась к фторхинолонам - ципрофлоксацину (13,04% p4=0,854, p6=0,503) и амфениколам – хлорамфениколу (8,70% p4<0,001). Аналогичные данные были получены в исследовании МАРАФОН [19].

Фосфомицин относится к «препаратам резерва» лечения гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных K. pneumoniae. Фосфомицин обладает рядом преимуществ: у него отсутствует перекрестная устойчивость к другим антибактериальным препаратам и наблюдается редкая плазмидная передача генов резистентности [21]. Однако исследования последних

лет свидетельствуют о повышении резистентности к данному препарату среди семейства энтеробактерий, в том числе и *K. pneumoniae*. Данный факт находит подтверждение и в проведенном исследовании: 4,35% выделенных штаммов были чувствительны к фосфомицину [19]. Аналогичный процент выделенных штаммов чувствительны к офлоксацину (4,35% $p_4=0,111$, $p_6=0,283$) и сульфаметоксазолу (4,35%).

Следующим по встречаемости грамотрицательным микроорганизмом является *Klebsiella oxytoca*, которая была выявлена в 8% случаев (табл. 2). *Klebsiella oxytoca* относится к семейству Enterobacteriaceae, как и *Klebsiella pneumoniae*, однако у них отмечаются определенные различия в чувствительности к антибактериальным препаратам [19]. В отличие от предыдущего штамма у *Klebsiella oxytoca* наблюдалась почти стопроцентная чувствительность по отношению к гентамицину (95% $p_5<0,001$, $p_6<0,001$) и хлорамфениколу (85% $p_5<0,001$). Также высокая чувствительность отмечалась и по отношению к имипенему (80% $p_5=0,057$), несмотря на увеличение количества энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазу. Однако к остальным β -лактамам антибиотикам данный

штамм имеет низкую чувствительность: к цефепиму - 10% ($p_5=0,884$, $p_6=0,773$), амоксициллину - 10% ($p_5=0,486$, $p_6=0,355$), цефтриаксону - 10% ($p_5=0,884$, $p_6=0,069$), ампициллину - 5%. Низкая чувствительность отмечалась и к представителям группы фторхинолонов - офлоксацину (20% $p_5=0,111$, $p_6=0,668$), цiproфлоксацину (15% $p_5=0,854$, $p_6=0,629$), а также к азитромицину из группы макролидов и азалидов (5%).

Еще одним возбудителем хирургической инфекции, выделенным в настоящем исследовании, являлся *Staphylococcus epidermidis*, на долю которого пришлось 6 % случаев (табл. 2). Грамположительные неподвижные кокки данного вида относятся к коагулазонегативным стафилококкам. По аналогии с золотистым стафилококком в последнее время наблюдается тенденция к росту штаммов, резистентных к β -лактамам антибиотикам, что затрудняет выбор эмпирической терапии и подтверждается данным исследованием. Выделенные штаммы показали низкую чувствительность к цефтриаксону (35,71% $p_4=0,069$, $p_5=0,042$), цефокситину (28,57%), амоксициллину (21,43% $p_4=0,355$, $p_5=0,762$) и цефепиму (7,14% $p_4=0,773$, $p_5=0,867$).

Таблица 2.

Чувствительность к антибиотикам выделенных *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*

Table 2.

Antibiotic sensitivity of isolated *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus Epidermidis*)

	P*	<i>Klebsiella oxytoca</i> n=20			<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=23			<i>Staphylococcus epidermidis</i> n=14			
		абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P	
азитромицин	p4	1	5,00	-	0	-	-	0	-	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
амикацин	p4	0	-	-	5	21,74	-	4	28,57	0,639	
	p5			-			0,639				-
	p6			-			-				-
амоксициллин + клавуланат	p4	0	-	-	2	8,70	-	0	-	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
амоксициллин	p4	2	10,00	-	4	17,39	0,486	3	21,43	0,355	
	p5			0,486			-			0,762	
	p6			0,355			-			-	
ампициллин	p4	1	5,00	-	0	-	-	0	-	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
гентамицин	p4	19	95,00	-	9	39,13	<0,001	6	42,86	<0,001	
	p5			<0,001			-			0,823	
	p6			<0,001			-			-	
имипенем	p4	16	80,00	-	12	52,17	0,057	0	-	-	
	p5			0,057			-				-
	p6			-			-				-
клиндамицин	p4	0	-	-	0	-	-	1	7,14	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
линезолид	p4	0	-	-	0	-	-	2	14,29	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
норфлоксацин	p4	0	-	-	0	-	-	1	7,14	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
офлоксацин	p4	4	20,00	-	1	4,35	0,111	2	14,29	0,668	
	p5			0,111			-			0,283	
	p6			0,668			-			-	
сульфаметоксазол	p4	0	-	-	1	4,35	-	0	-	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-
сульфаметоксазол + триметоприм	p4	0	-	-	0	-	-	1	7,14	-	
	p5			-			-				-
	p6			-			-				-

	P*	Klebsiella oxytoca n=20			Klebsiella pneumoniae n=23			Staphylococcus epidermidis n=14		
		абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P
тетрациклин	p4			-			-			-
	p5	0	-	-	0	-	-	5	35,71	-
	p6			-			-			-
фосфомицин	p4			-			-			-
	p5	0	-	-	1	4,35	-	0	-	-
	p6			-			-			-
фуразолидон	p4			-			-			-
	p5	0	-	-	5	21,74	-	0	-	-
	p6			-			-			-
хлорамфеникол	p4			-			<0,001			-
	p5	17	85,00	<0,001	2	8,70	-	0	-	-
	p6			-			-			-
цефепим	p4			-			0,884			0,773
	p5	2	10,00	0,884	2	8,70	-	1	7,14	0,867
	p6			0,773			0,867			-
цефокситин	p4			-			-			-
	p5	0	-	-	0	-	-	4	28,57	-
	p6			-			-			-
цефтриаксон	p4			-			0,884			0,069
	p5	2	10,00	0,884	2	8,70	-	5	35,71	0,042
	p6			0,069			0,042			-
ципрофлоксацин	p4			-			0,854			0,629
	p5	3	15,00	0,854	3	13,04	-	3	21,43	0,503
	p6			0,629			0,503			-

*Уровень значимости p4 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы *Klebsiella oxytoca*. Уровень значимости p5 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы *Klebsiella pneumoniae*. Уровень значимости p6 характеризует достоверность различий между процентными долями исходной группы и группы *Staphylococcus epidermidis*. Общее значение p по каждому возбудителю к каждому антибиотику представляет собой интервал от наименьшего до наибольшего возможного значения.

Согласно статистическим данным среди коагулазонегативных стафилококков увеличивается рост резистентных к аминогликозидам [22]. Такие препараты, как гентамицин и амикацин были эффективны в 42,86% (p4<0,001, p5=0,823) и 28,57% (p5=0,639) случаев соответственно. Из антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда определялась чувствительность к офлоксацину, ципрофлоксацину и норфлоксацину, чувствительность составила 14,29% (p4=0,668, p5=0,283), 21,43% (p4=0,629, p5=0,503), 7,14% соответственно.

Следует отметить, что коагулазонегативные стрептококки имеют высокую резистентность к макролидам и линкозамидам, что подтверждается выявленной чувствительностью к клиндамицину (7,14%) среди выделенных штаммов *Staphylococcus epidermidis* [22]. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о наличии среди выявленных микроорганизмов значительного количества метициллинрезистентных стафилококков, которые характеризуются устойчивостью к основным группам антибактериальных препаратов, в том числе выше перечисленным [22]. Одним из препаратов выбора для лечения MRSA считается линезолид, однако по данным настоящего исследования к нему чувствительны лишь 14,29% микроорганизмов (p=0,349).

Кроме того, выделенные штаммы *Staphylococcus epidermidis* показали низкую чувствительность к антибактериальным препаратам тетрациклинового ряда (35,71%), а также к сульфаниламидам (сульфаметоксазол+триметоприм) (7,14%).

К категории «прочее» (табл. 1) были отнесены микроорганизмы, среди которых частота встречаемости каждого вида составила 5% и менее: *Acinetobacter* sp (0,8%), *Citrobacter amalonaticus* (0,8%), *Citrobacter freundii* (3%), *Citrobacter Koseri* (2%), *Enterobacter cloacae* (0,8%), *Enterobacter cloacae* ssp (0,4%), *Enterobacter cloacae* ssp *cloacae* (0,4%), *Enterococcus*

faecalis (3%), *Enterococcus faecium* (0,8%), *Klebsiella aerogenes* (2%), *Proteus mirabilis* (2%), *Proteus penneri* (0,4%), *Proteus vulgaris* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%). Наибольшая чувствительность среди данных возбудителей была выявлена по отношению к гентамицину (42,62% p1<0,001, p2=0,743) из группы аминогликозидов, при этом была проявлена низкая чувствительность к другим представителям данной группы - к амикацину (14,75% p1=0,053, p2=0,035) и тобрамицину (9,84%), второй по эффективности препарат - фосфомицин (19,67% p1=0,095, p2=0,007) из группы производные фосфоновой кислоты. Среди полусинтетических пенициллинов была отмечена низкая чувствительность к ампициллину (4,91% p1<0,001) и крайне низкая к ингибиторозащищенному амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой (1,64% p2=0,972). Умеренная эффективность была отмечена к амоксициллину (18,03% p1=0,04, p2=0,099) и имипенему (16,39% p1=0,356, p2=0,902), низкая - к ципрофлоксацину (14,75% p1<0,001, p2=0,469), фторхинолону II поколения, тогда как офлоксацин, фторхинолон этого же поколения, показал крайне низкую эффективность (1,64% p2=0,082). Помимо этого, была выявлена низкая эффективность к хлорамфениколу из группы амфениколов (14,75% p1<0,001) и фуразолидону (11,48%) из группы производные нитрофурана, однако, была отмечена крайне низкая чувствительность к нитрофурантоину (3,28% p1=0,949, p2=0,589). Среди тетрациклинов наибольшую эффективность показал доксициклин (9,84% p1=0,120, p2=0,820), тогда как чувствительность к тетрациклину была крайне низкая - 1,64%. Цефалоспорины в данной группе микроорганизмов также проявили низкую активность, однако, наибольшая чувствительность была отмечена к цефтриаксону - цефалоспорины 3 поколения (9,84% p1=0,445, p2<0,001), крайне низкая - к цефепи-

му (3,28% $p_2=0,039$), цефоперазону (1,64% $p_2=0,972$) и цефтазидиму (3,28%). Низкую эффективность также показал ванкомицин (4,91% $p_2=0,334$) из группы гликопептидов, крайне низкая чувствительность отмечалась к линезолиду (1,64% $p_2=0,004$).

Выводы. Анализ видовой принадлежности возбудителей гнойно-септических заболеваний в хирургическом отделении ГБУЗ ГКБ №7 г. Твери показал широкий спектр патогенных микроорганизмов, среди которых доминирующими грамотрицательными микроорганизмами явились *E. coli* (26% случаев), а грамположительными – *S. aureus* (24% случаев). Оценка локальной чувствительности к антибактериальным препаратам показала, что наибольшее количество микроорганизмов, согласно индивидуальному анализу цифровых данных в процентном соотношении, чувствительны к таким препаратам, как гентамицин из группы аминогликозидов, хлорамфеникол из группы амфениколов и ципрофлоксацин из группы фторхинолонов.

Полученные данные позволяют сузить перечень применяемых в данном отделении антибактериальных препаратов широкого спектра действия, что снижает вероятность ошибок подбора препарата на этапе стартовой эмпирической этиотропной терапии до получения достоверных результатов бактериологического исследования с определением чувствительности. Подбор оптимального антибактериального препарата способствует повышению качества лечения хирургических больных, снижению риска возможных осложнений и помимо этого предотвращению формирования полирезистентных штаммов, плохо поддающихся традиционной антибактериальной терапии. Однако, учитывая темпы развития антибиотикорезистентности, в настоящий момент, сохраняется необходимость постоянного мониторинга чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам в рамках каждого конкретного отделения лечебно-профилактического учреждения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи: место пробиотиков // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 104–106. [Osipenko MF, Bikbulatova EA, Holin SI. Profilaktika i lechenie antibiotiko-associirovannoj diarei: mesto probiotikov [Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the place of probiotics]. *Medicinskij sovet* [Medical Advice]. 2017; 11: 104–106. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-104-106
- Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., и др. Современные антисептические средства в обработке операционного поля // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 51–58. [Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, et al. Sovremennye antisepticheskie sredstva v obrabotke operacionnogo polya [Modern antiseptic agents in the treatment of the surgical field]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2020; 3: 51–58. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/vskm.2020.13(3).51-58
- Tanwar J, Das S, Fatima Z, Zeeshan Fatima 1, Hameed S. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014; 2014: 541340. DOI: 10.1155/2014/541340
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*. 2019; 51: 72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
- Yang B, Fang D, Lv Q, Wang Z, Yuan L. Targeted Therapeutic Strategies in the Battle Against Pathogenic Bacteria. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12: 673239. DOI: 10.3389/fphar.2021.673239
- Kumar SB, Arripalli SR, Ziouzenkova. Antibiotics in Food Chain: The Consequences for Antibiotic Resistance. *Antibiotics*. 2020; 9(10): 688. DOI: 10.3390/antibiotics9100688
- Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. *Current topics in microbiology and immunology*. 2016; 398: 3–33. DOI: 10.1007/82_2016_492
- Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А., и др. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – №5. – С.43–50. [Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, et al. O razvitii antibiotikorezistentnosti v aspekte poliklinicheskoj sluzhby [On the development of antibiotic resistance in the aspect of polyclinic service]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [Bulletin of modern clinical medicine]. 2021; 5: 43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50
- Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №6. – С.508–514. [Il'ina SV. Neracional'noe ispol'zovanie antibiotikov v medicine: krizis antibiotikorezistentnosti, i chto my mozhem sdelat' [Irrational use of antibiotics in medicine: the crisis of antibiotic resistance, and what we can do]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2017; 6: 508–514. (In Russ.)]. DOI 10.15690/pf.v14i6.1834
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.05.2021 № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Зарегистрирован 01.06.2021 № 63737. [Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 18.05.2021 № 464n «Ob utverzhenii Pravil provedeniya laboratornyh issledovanij». Zaregistrovan 01.06.2021 № 63737 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 464n dated 05/18/2021 “On approval of the Rules for conducting laboratory tests”. Registered 01.06.2021 No. 63737.] (In Russ.)].
- Руководства по клинической лабораторной диагностике: «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2021–01. Год утверждения: 2021. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. [Rukovodstva po

- klinicheskoy laboratornoj diagnostiki: «Opreделение chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam». Versiya 2021–01. God utverzhdeniya: 2021. Mezhtsestvennaya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii [Guidelines for clinical laboratory diagnostics: "Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs". Version 2021-01. Year of approval: 2021. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.] (In Russ.).
12. Lohiniva AL, Heweidy I, Girgis S, Abouelata O, Ackley C, et al. Developing a theory-based behavior change intervention to improve the prescription of surgical prophylaxis. *International journal of clinical pharmacy*. 2021; 1-8. DOI: 10.1007/s11096-021-01338-8
 13. Козлов Р. С., Голуб А. В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня - дать шанс на выживание человечества завтра // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 310-315. [Kozlov RS, Golub AV. Ostanovit' tempy rosta antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov segodnya - dat' shans na vyzhivanie chelovechestva zavtra [To stop the growth rate of antibiotic resistance of microorganisms today - to give a chance for the survival of mankind tomorrow]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2019; 4: 310-315. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.310-315
 14. Козлова Н.С., Баранцевич Н.С., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре // Журнал акушерства и женских болезней – 2016. – №4. – С. 83-89. [Kozlova NS, Barancevich NS, Barancevich EP. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam esherihij, vydelennyh v mnogoprofil'nom stacionare [Sensitivity to antibiotics of escherichia isolated in a multidisciplinary hospital]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2016; 4: 83-89. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD65483-89
 15. Землянко О. М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 4-17. [Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mekhanizmy mnozhestvennoj ustojchivosti bakterij k antibiotikam [Mechanisms of multiple bacterial resistance to antibiotics]. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological genetics]. 2018; 3: 4-17. (In Russ.). DOI: 10.17816/ecogen1634-17
 16. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(10): e01076-18. DOI: 10.1128/aac.01076-18
 17. Зырянов С. К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – №7-8. – С. 69-79. [Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YS. Sovremennyye problemy infekcij, vyzvannyh MRSA i puti ih resheniya [Modern problems infections caused by MRSA and ways to solve them]. *Antibiotiki i himioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2017; 7-8: 69-79. (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2017-0001
 18. Williamson DA, Coombs GW, Nimmo GR. Staphylococcus aureus 'Down Under': contemporary epidemiology of S. aureus in Australia, New Zealand, and the South West Pacific. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20(7):597–604. DOI: 10.1111/1469-0691.12702
 19. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон 2015-2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2019.– №2. –С. 147-159. [Suhorukova MV, Ejdel'shtejn MV, Ivanchik NV. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacterales v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya marafon 2015-2016 [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacterales in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study marathon 2015-2016]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2019; 2: 147-159. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.147-159
 20. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Частота выявления и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического стационара // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 74-80. [Sergevnin V.I., Kudryavceva LG, Pegushina OG. CHastota vyyavleniya i antibiotikorezistentnost' vzbuditelej gnojno-septicheskikh infekcij u pacientov kardiohirurgicheskogo stacionara [The frequency of detection and antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic infections in patients of a cardiac surgical hospital]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccination]. 2022; 1: 74-80. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80
 21. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. –2018. – № 1. – С. 79-84. [Kozlova NS, Barancevich NE, Barancevich EP. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov Klebsiella pneumoniae, vydelennyh v mnogoprofil'nom stacionare [Sensitivity to antibiotics of Klebsiella pneumoniae strains isolated in a multidisciplinary hospital]. *Infekciya i immunitet* [Infection and immunity]. 2018; 1: 79-84. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84
 22. Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Переломова О.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных из различного биоматериала у пациентов кардиохирургического профиля // Тихоокеанский медицинский журнал. –2019. – № 2 (76). – С. 38-42. [Granichnaya NV, Zajceva EA, Perelomova OV. Rezistentnost' koagulazonegativnyh stafilocokkov, vydelennyh iz razlichnogo biomateriala u pacientov kardiohirurgicheskogo profilya [Resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from various biomaterials in cardiac surgery patients]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2019; 2 (76): 38-42. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ16091175.2019.2.28–42.