ПРОБЛЕМЫ ЗАГАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Klinichna khirurgiia. 2018 May;85(5):5–9. DOI:
10.26779/2522-1396.2018.05.05
УДК (477):725.513:579.861.2:615.015.8:616–093

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в хирургических стационарах Украины: результаты многоцентрового исследования (2015 – 2016 гг.)

А. Г. Салманов¹, А. Ю. Усенко²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев,

²Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in surgical stationaries of Ukraine: results of multicenter investigation (2015 – 2016 yrs)

A. G. Salmanov¹, A. Yu. Usenko²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,

²Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Цель. Изучить активность противомикробных препаратов в отношении клинических штаммов *S.aureus*, выделенных от пациентов, госпитализированных в хирургические стационары в различных регионах Украины.

Материалы и методы. В исследование включен 26 501 клинический штамм *S.aureus*, выделенный в 2015 – 2016 гг. от пациентов, госпитализированных в 23 хирургических стационара 17 регионов Украины. Чувствительность к 23 антибактериальным препаратам определяли с помощью автоматизированного анализатора Vitek 2 Compact. В некоторых тестах использовали диск – диффузионный метод Кирби–Бауэра (Kirby – Bauer). Результаты чувствительности к антибиотикам оценивали в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI).

Результаты. Наибольшей активностью к *S.aureus* обладал линезолид, к которому были чувствительны все исследованные штаммы. Также высокую активность продемонстрировали нитрофурантоин (99,1%), фузидиевая кислота (98,2%), ко–тримоксазол (98,6%), мупироцин (97,2%), триметоприм/сульфаметоксазол (98,6%), тейкопланин (96,3%), тигециклин (96,1%), ванкомицин (95,4%) и фосфомицин (95,3%). Частота выделения штаммов MRSA составила 38,7%, которая в хирургических стационарах разных регионов колебалась в пределах от 7,3 до 69,7%.

Выводы. Тактику применения антибиотиков в каждом хирургическом стационаре следует определять в зависимости от локальных данных резистентности к ним. Учитывая постоянные изменения и существенные отличия резистентности *S. aureus*, что наблюдали в разных регионах, необходимо проводить постоянный мониторинг в каждом хирургическом стационаре и на основании полученных локальных данных разрабатывать больничный формуляр антибиотиков.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*; антибиотикорезистентность; хирургия; нозокомиальные инфекции; MRSA.

Abstract

Objective. To study the activity of antimicrobial preparations towards clinical strains of *S.aureus*, segregated from the patients, admitted to surgical stationaries in different regions of Ukraine.

Materials and methods. In the investigation 26 501 clinical strains of *S. aureus* were included. They were segregated in 2015 – 2016 yrs from the patients, admitted to hospital in 23 surgical stationaries in 17 regions of Ukraine. Sensitivity towards 23 antibiotics were determined with the help of automatized analyzer Vitek 2 Compact. In some tests the disc–diffusion method of Kirby – Bauer was used. Results of sensitivity towards antibiotics were estimated in accordance to recommendations of Institute of Clinical and Laboratory Standards of USA (CLSI).

Results. Mostly active towards *S.aureus* was linezolid, to which were sensitive all the strains investigated. Also high activity was demonstrated by nitrofurantoin (99.1%), fusidic acid (98.2%), co–trimoxazole (98.6%), mupirocin (97.2%), trimethoprim/sulphamethoxazol (98.6%), teicoplanin (96.3%), tigecycline (96.1%), vancomycin (95.4%) and phosphomycin (95.3%). The segregation rate for the MRSA strains have constituted 38.7%, and it fluctuated in surgical stationaries of different regions between 7.3 and 69.7%.

Conclusion. Tactics of application of antibiotics in every surgical stationary must be determined depending on local data of resistance to them. Taking into account constant changes and essential differences in the *S. aureus* resistance, what was observed in various regions, it is necessary to conduct constant monitoring in every surgical stationary and to elaborate the hospital form of antibiotics, basing on the local data obtained.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; antibiotic resistance; surgery; nosocomial infections; MRSA.

Инфекции в области хирургического вмешательства наиболее распространенные инфекции в послеоперационном периоде среди приобретенных в лечебных учреждениях, они являются одним из критериев качества оказания медицинской помощи [1, 2]. Среди основных возбудителей послеоперационных инфекций лидирует *Staphylococcus aureus* [3 – 5].

В последние годы во многих странах мира отмечен рост резистентности *S. aureus* ко многим антибиотикам, которые используют в клинической практике [6 – 9]. Такая же ситуация и в Украине [5, 10, 11]. При этом основную проблему представляют метициллин–резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), устойчивые ко многим антибиотикам [3 – 11]. Штаммы MRSA являются причиной высокой заболеваемости и смертности, а также дополнительных финансовых расходов, связанных с лечением больных [12 – 16].

Современные принципы лечения инфекций предусматривают использование антимикробных препаратов сразу после выявления клинических признаков инфекции [10]. Стартовая (эмпирическая) антибактериальная терапия зависит от правильного выбора антибиотика и наличия данных о чувствительности *S. aureus*. Антибиотикорезистентность *S. aureus* имеет существенные различия в разных странах и географических регионах [5 – 11].

Несмотря на актуальность и клиническое значение, в Украине нет достоверных данных о распространенности антибиотикорезистентных штаммов *S. aureus* в хирургических стационарах страны, что снижает эффективность использования противомикробных препаратов для лечения больных с гнойно–воспалительными инфекциями [10].

Очевидно, что необходимо располагать местными данными о резистентности *S. aureus* к различным антибиотикам. Однако до сих пор в Украине на государственном уровне многоцентровые исследования не проводили, а редкие литературные данные отечественных авторов носят фрагментарный характер. В то же время ориентироваться только на данные зарубежных исследований нельзя, даже если они достоверны, поскольку в связи со значительными различиями в методиках применения антибиотиков в Украине и других странах частота резистентности к антибиотикам может значительно различаться.

Цель исследования: изучить активность антимикробных препаратов в отношении клинических нозокомальных штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов, госпитализированных в хирургические стационары в различных регионах Украины в 2015 – 2016 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено эпидемиологическое многоцентровое исследование, в которое включен 26 501 клинический штамм *S. aureus*, выделенный в 2015 – 2016 гг. у пациентов, госпитализированных в хирургические отделения 28 многопрофильных стационаров 17 регионов Украины. Включенные в исследование лечебные учреждения сопоставимы по уровню оснащенности медико–технологическим оборудованием, лабораторной базы, а также количеству и объему проводимых операций. Возраст

больных – от 18 до 79 лет. Все оперированы по поводу острых хирургических заболеваний.

Для сбора информации использовали специально подготовленные таблицы, отчеты микробиологических лабораторий и другую медицинскую документацию. Исследованы штаммы *S. aureus*, выделенные из биологического материала пациентов с соответствующими клиническими проявлениями и лабораторно подтвержденными инфекциями в области хирургического вмешательства, которые возникли не раньше чем через 48 ч после операции. Штаммы *S. aureus*, повторно выделенные от одних и тех же пациентов, не исследовали. Клинические isolates выделены и идентифицированы в микробиологических лабораториях, включенных в исследование лечебных учреждений.

Идентификацию полученных культур и их чувствительность к антибактериальным препаратам определяли с помощью автоматизированного анализатора Vitek 2 Compact производства BioMerieux (Франция). Для идентификации использовали карточки GP, а для определения чувствительности к антибиотикам – карточки AST (BioMerieux, Франция). В некоторых тестах применяли диско–диффузионный метод Кирби–Бауэра (Kirby – Bauer Disk Diffusion Test). Изучали чувствительность к 23 антибиотикам (бензилпенициллин, оксациллин, цефокситин, гентамицин, тобрамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, клиндамицин, линезолид, тейкопланин, ванкомицин, тетрациклин, тигециклин, фосфомицин, нитрофурантоин, фузидиновая кислота, мупироцин, рифампицин, триметоприм/сульфаметоксазол, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, хлорамфеникол) и тест цефокситина, предназначенный для выявления устойчивости стафилококков к метициллину. Результаты чувствительности к антибиотикам оценивали в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [17].

Полученные данные анализировали с использованием компьютерной программы WHO–NET 5.1 (Copyright 1989–2001 WHO. All rights reserved). Формировали базу данных и проводили статистический анализ с использованием компьютерной программы Microsoft Excel с соблюдением принципов статистического анализа, принятых в биологии и медицине. Анализ данных проводили с использованием методов расчета относительных и средних величин. Показатель частоты представлен в процентах. Количественные результаты статистически обработаны стандартными методами вариационной и корреляционной статистики. Статистическая значимость полученных данных была установлена при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анализа клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2014 – 2015 гг. от пациентов с инфекциями в области хирургического вмешательства, показал существенные различия частоты их выявления в зависимости от профиля отделения лечебного учреждения. Распределение исследованных штаммов *S. aureus* в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций представлено в *табл. 1*.

Таблица 1. Распределение нозокомиальных штаммов *S. aureus* в зависимости от локализации инфекции

Локализация инфекции	Количество изолятов		Доверительный интервал (ДИ 95%)
	абс.	%	
Органы пищеварения	911	3,4	3,3 – 3,5
Дыхательная система	4956	18,7	18,5 – 18,9
Кожа и мягкие ткани	5812	21,9	21,7 – 22,2
Сердечно-сосудистая система	3867	14,6	14,4 – 14,8
Центральная нервная система	638	2,4	2,3 – 2,5
Кости и суставы	1831	6,9	6,7 – 7,1
Органы брюшной полости	716	2,7	2,6 – 2,8
Ухо, горло, нос	7341	27,7	27,4 – 28,0
Органы зрения	429	1,6	1,5 – 1,7
Всего ...	26501	100	

Наиболее часто нозокомиальные штаммы *S. aureus* выделяли от больных с инфекциями в области хирургического вмешательства после операции на ЛОР-органах – 27,7% (ДИ 95% 27,4 – 28,0%), коже и мягких тканях – 21,9% (ДИ 95% 21,7 – 22,2%), органах дыхательной системы – 18,7% (ДИ 95% 18,5 – 18,9%) и сердечно-сосудистой системы – 14,6% (ДИ 95% 14,4 – 14,8%), наименее часто – на органах зрения – 1,6% (ДИ 95% 1,5 – 1,7%), центральной нервной системы – 2,4% (ДИ 95% 2,3 – 2,5%), брюшной полости – 2,7% (ДИ 95% 2,6 – 2,8%) и пищеварения – 3,4% (ДИ 95% 3,3 – 3,5%).

Анализ полученных данных свидетельствует, что исследованные штаммы *S. aureus* в разной степени резистентны к антибиотикам, принадлежавшим к разным классам и группам (табл. 2). В отношении общей популяции включенных в исследование штаммов *S. aureus* из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали оксазолидиноны (линезолид), к которым были чувствительны все исследованные штаммы. Также высокую противомикробную активность продемонстрировали нитрофурантоин – 99,1%, фузидиевая кислота – 98,2%, мупироцин – 97,2%, ко-тримоксазол – 98,6%, триметоприм/сульфаметоксазол – 98,6%, тейкопланин – 96,3%, тигециклин –

Таблица 2. Результаты определения антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *S. aureus* (n=26 501)

Антибиотики	Антибиотикорезистентность, %		Доверительный интервал (ДИ 95%)
	чувствительны	резистентны	
Цефокситин	66,1	33,9	33,6 – 34,2
Бензилпенициллин	28,2	71,8	71,5 – 72,9
Оксациллин	61,3	38,7	38,4 – 39,0
Гентамицин	92,1	7,9	7,7 – 8,1
Тобрамицин	93,2	6,8	6,7 – 7,0
Левифлоксацин	89,2	10,8	10,6 – 11,0
Моксифлоксацин	87,4	12,6	12,4 – 12,8
Эритромицин	84,1	15,9	15,7 – 16,1
Клиндамицин	79,1	20,9	20,7 – 21,2
Линезолид	100	–	–
Тейкопланин	96,3	3,7	3,6 – 3,8
Ванкомицин	95,4	4,6	4,5 – 4,7
Тетрациклин	88,1	11,9	11,7 – 12,1
Тигециклин	96,1	3,9	3,8 – 4,0
Фосфомицин	95,3	4,7	4,6 – 4,8
Нитрофурантоин	99,1	0,9	0,8 – 1,0
Фузидиевая кислота	98,2	1,8	1,7 – 1,9
Мупироцин	97,2	2,8	2,7 – 2,9
Рифампицин	86,7	13,3	13,1 – 13,6
Триметоприм/сульфаметоксазол	98,6	1,4	1,3 – 1,5
Ко-тримоксазол	98,6	1,4	1,3 – 1,5
Ципрофлоксацин	30,6	69,4	69,1 – 69,7
Хлорамфеникол	28,7	71,3	71,0 – 71,6

Таблица 3. Результаты определения антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов MRSA (n=10256)

Антибиотик	Антибиотикорезистентность, %		
	чувствительны	умеренно резистентны	резистентны
Цефокситин	26,3	–	73,7
Гентамицин	24,7	–	75,3
Тобрамицин	73,7	–	26,3
Левифлоксацин	63,7	15,8	20,5
Моксифлоксацин	54,2	5,3	40,5
Эритромицин	45,2	2,1	52,7
Клиндамицин	38,7	–	61,3
Линезолид	100,0	–	–
Тейкопланин	89,5	–	10,5
Ванкомицин	88,2	–	11,8
Тетрациклин	47,6	–	52,4
Тигециклин	97,3	–	2,7
Фосфомицин	73,7	–	26,3
Нитрофурантоин	94,7	–	5,3
Фузидиевая кислота	89,4	5,3	5,3
Мупироцин	96,4	0	3,6
Рифампицин	42,1	15,8	42,1
Триметоприм/сульфаметоксазол	94,7	–	5,3
Ко-тримоксазол	87,6	1,8	10,6
Ципрофлоксацин	9,6	2,7	87,7
Хлорамфеникол	16,8	3,1	80,1

96,1%, гликопептиды (ванкомицин) – 95,4% и фосфомицин – 95,3%. Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую или умеренную активность в отношении штаммов *S. aureus*. Наибольшую резистентность в отношении *S. aureus* проявили бензилпенициллин, хлорамфеникол и цiproфлоксацин. Нечувствительными к этим антибиотикам были соответственно 71,8, 71,3 и 69,4% протестированных штаммов.

Выявлены значительные различия чувствительности исследованных штаммов в стационарах разных регионов Украины. Так, чувствительность выделенных штаммов к цiproфлоксацину, клиндамицину и гентамицину колебалась в пределах от 100 до 36,7, 36,8 и 34,7% соответственно. Чувствительность к тетрациклину варьировала в пределах 87,5–15,8%, эритромицину – 93,8–31,6%, хлорамфениколу – 93,2–22,5%.

Из 26501 включенного в исследование штамма *S. aureus* 10 256 (38,7%) были MRSA, 16 245 (61,3%) – метициллин-чувствительными (MSSA). Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов MRSA представлены в *табл. 3*.

Нозокомиальные штаммы MRSA отличались существенно более низкой чувствительностью по отношению к следующим антимикробным препаратам: цiproфлоксацину (9,6%), хлорамфениколу (16,8%), гентамицину (24,7%), цефокситину (26,3%), клиндамицину (38,7%), рифампицину (42,1%), эритромицину (45,2%) и тетрациклину (47,6%).

Доля штаммов MRSA значительно варьировала в различных хирургических стационарах – от 7,3 до 69,7% и зависела от географического расположения стационара. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) штаммы MRSA выделяли от пациентов с инфекциями в области хирургического вмешательства с анатомической локализацией гнойно-воспалительного процесса на коже и в мягких тканях (68,3%), в костях и суставах (43,6%) и ЛОР-органах (41,3%). От пациентов с инфекциями органов пищеварения и брюшной полости, сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем штаммы MRSA выделяли относительно редко (11,1%). У пациентов с инфекциями органов зрения штаммы MRSA не выявлены.

Обсуждение

Основой эффективной эмпирической антибиотикотерапии как системной, так и местной в хирургии являются данные об эпидемиологии антибиотикорезистентности. Настоящее исследование явилось продолжением начатого нами в 2008 г. многоцентрового изучения антибиотикорезистентности *S. aureus* в хирургических стационарах Украины.

Несмотря на то, что по результатам данного исследования роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в хирургических стационарах Украины несколько снизилась по сравнению с 2010 – 2014 гг. (с 49 до 37%) [10], проблема устойчивости данного возбудителя к антимикробным препаратам с течением времени наоборот возросла. Так, доля MRSA, составлявшая 33,8% в 2008 – 2012 гг. [18] и 28,9% в 2014 г. [6], в 2015 – 2016 гг. достигла 38,7%. Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными других авторов [7, 8, 11, 19].

В проведенном исследовании несколько антимикробных препаратов, таких как ванкомицин, линезолид, ко-тримоксазол, фузидиевая кислота, тигециклин, сохраняли высокую активность в том числе в отношении штаммов MRSA. Тем не менее, отмечено появление устойчивых штаммов к перечисленным антибиотикам, кроме линезолида и в незначительной степени ванкомицина. Возможность приобретения устойчивости к линезолиду описана в литературе [19].

Отмечена высокая активность фузидиевой кислоты, к которой было чувствительно значительное количество исследованных штаммов, несмотря на то, что данный препарат давно и достаточно широко используется в некоторых регионах. По данным зарубежной литературы, резистентность к фузидиевой кислоте также встречается редко. Это объясняется низкой частотой спонтанных мутаций, приводящих к резистентности. Другой высокоактивный антибиотик – мупироцин, к которому были чувствительны 97,2% протестированных штаммов. Незначительная часть штаммов проявила резистентность к мупироцину. Однако в данном случае речь может идти только о биологической резистентности (появление у микробной клетки приобретенного механизма резистентности). О клинической резистентности к мупироцину можно с уверенностью говорить лишь в случае высокого уровня резистентности. Высокий уровень резистентности к макролидам, линкосамидам, тетрациклину, аминогликозидам и особенно к хлорамфениколу не позволяет рекомендовать их для эмпирической терапии инфекций, вызванных *S. aureus*, у госпитализированных пациентов.

Результаты полученных статистических данных показали существенные различия показателей резистентности клинических штаммов *S. aureus* к отдельным тестируемым антибиотикам в хирургических стационарах различных регионов Украины. По нашему мнению, эти различия связаны не с их географическим расположением, а с местными особенностями тактики использования антибиотиков.

Особое беспокойство вызывает появление и распространение MRSA, которые относят к так называемым проблемным видам микроорганизмов в связи с тем, что эти возбудители имеют высокую частоту ассоциированной устойчивости к бета-лактамам, аминогликозидам, эритромицину, имипенему, клиндамицину. Это явление в значительной степени сужает круг антибактериальных препаратов при лечении инфекций, вызванных стафилококками, которые лидируют среди основных возбудителей послеоперационных гнойно-воспалительных инфекций в хирургии.

При заболеваниях, обусловленных MRSA, применяют гликопептидные антибиотики, в первую очередь ванкомицин, которые наиболее эффективны в таких случаях. Однако недостатком гликопептидов по сравнению с бета-лактамами является бактериостатический тип действия в отношении стафилококков. Тем более, что широкое применение ванкомицина способствует формированию устойчивости к нему у *S. aureus*. Все это позволяет рассматривать применение гликопептидов при стафилококковых инфекциях как субоптимальный вариант, а

усилия должны быть направлены на недопущение дальнейшего распространения MRSA.

В связи с ростом антибиотикорезистентности *S. aureus* в Украине и возможностью приобретения устойчивости ко всем имеющимся в настоящее время антистафилококковым антибиотикам необходимы дальнейшее систематическое проведение многоцентровых исследований антибиотикорезистентности данного возбудителя инфекции в хирургии, а также оценка потенциальной роли новых антибиотиков.

Выводы

1. Наибольшей активностью к нозокомиальным штаммам *S. aureus* обладают линезолид (100%), нитрофурантоин (99,1%), фузидиевая кислота (98,2%), ко-тримоксазол (98,6%), мупироцин (97,2%), триметоприм/сульфаметоксазол (98,6%), тейкопланин (96,3%), тигециклин (96,1%), ванкомицин (95,4%) и фосфомицин (95,3%). Частота выявления MRSA в хирургических стационарах различных регионов Украины составила в среднем 38,7% (от 7,3 до 69,7%).

2. Учитывая постоянные изменения резистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus*, наблюдаемых в регионах Украины, необходимо осуществлять постоянный мониторинг за резистентностью к действию антибиотиков в каждом стационаре и на основе полученных локальных данных разработать больничный формуляр антибиотиков.

3. Тактика использования антибиотиков в каждом хирургическом стационаре должна определяться в зависимости от локальных данных резистентности к противомикробным препаратам.

4. Необходимо наладить систему эпидемиологического контроля за микробной резистентностью на локальном, региональном и национальном уровнях.

References

- European Centre for Disease Prevention and Control. 2012. Feb. [2018–01–02]. Surveillance of surgical site infections in European hospitals – HAISSI protocol. Version 1.02. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/120215_TED_SSI_protocol.pdf.
- Collins A. Preventing health care-associated infections. In: Hughes R, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Vol 2. Rockville: Paperback; 2008. 547–75 p.
- Mellinghoff SC, Vehreschild JJ, Liss BJ, Cornely OA. Epidemiology of Surgical Site Infections With *Staphylococcus aureus* in Europe: Protocol for a Retrospective, Multicenter Study. *JMIR Res Protoc*. 2018 Mar 12;7(3):e63. doi: 10.2196/resprot.8177.
- Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. Hospital Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012 Nov 15;17(46). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316>
- Salmanov AG. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Ukraine. *Epidemiological report of the multicenter study (2010–2014)*. Kyiv: AgrarMediaGroup; 2015. 452 p. [In Ukrainian].
- World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
- World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO: Geneva; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ES-KAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12. doi: 10.1086/595011.
- Salmanov AG, Verner OM. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Kyiv Surgical Hospital (Ukraine). *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec;1(2):73–83. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.0511>. Salmanov AG, Potichilova VV, Rudneva K. Antimicrobial resistance of nosocomial strains *Staphylococcus aureus* Isolates from surgical patients in Kyiv Regional Hospital, Ukraine. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Mar;2(1):49–63. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-1.18.05> [In Ukrainian]
- Anderson DJ, Pyatt DG, Weber DJ, Rutala WA. Statewide costs of health care-associated infections: estimates for acute care hospitals in North Carolina. *Am J Infect Control*. 2013 Sep;41(9):764–8. doi: 10.1016/j.ajic.2012.11.022.
- Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); [Accessed March 1, 2015]. Available from: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf.
- Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8) (suppl):61–5.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2039–46. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9763.
- Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. Costs associated with surgical site infections in Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Surg* 2014 Jun;149(6):575–81. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4663.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M100–S18. Wayne, PA, USA: CLSI; 2008.
- Salmanov AG, Marievsky VF. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in the Ukraine: the results of multicenter study. *Novosti Khirurgii*. 2013 Jul–Aug;21(4):78–83. [In Russian].
- Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Timokhova AV, Sheck EA, et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Staphylococcus aureus* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011–2012. *Klin microbial antimicrob chimioter*. 2014;16(4):280–6. [In Russian].