

УДК 616-093/-098

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-83-87

Сравнительная антибиотикорезистентность изолятов *S. aureus*, выделенных в хирургических и терапевтических отделениях стационаров

И.В. Жильцов

Аннотация

Цель – выявить особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам клинических изолятов *S. aureus*, выделенных в стационарах различного профиля, а также скорректировать рекомендации по эмпирической этиотропной терапии, назначаемой пациентам со стафилококковыми инфекциями.

Материал и методы. Объектом исследования являются клинические изоляты *S. aureus*, выделенные от пациентов, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу («терапевтические» изоляты, n=117) и отделение гнойной хирургии и ОПИТ Витебской областной клинической больницы («хирургические» изоляты, n=111) в 2016–17 гг. Методы исследования антибиотикорезистентности клинических изолятов *S. aureus*: диско-диффузионный метод, метод определения бета-лактамазной активности бактериальной взвеси с помощью тест-системы «БиоЛактам».

Результаты. Оказалось, что 80,6% терапевтических изолятов и 73,2% хирургических изолятов устойчивы к пенициллинам 1 поколения. К ингибитор-защищенным бета-лактамам были устойчивы 5,4% терапевтических изолятов и 34% хирургических изолятов. К цефалоспорином 3 поколения были устойчивы 36,8% хирургических изолятов и ни одного терапевтического изолята. Среди терапевтических изолятов не было выявлено ни одного MRSA, а среди хирургических изолятов распространенность MRSA составила 30,5%. 93,3% терапевтических изолятов *S. aureus* не проявляли бета-лактамазной активности. Среди хирургических изолятов таких оказалось всего 34,4%. Выявлены прямые корреляции средней силы между уровнями бета-лактамазной активности изолятов *S. aureus*, длительностью госпитализации и продолжительностью лихорадочного периода, а также между выявлением MRSA и длительностью госпитализации, продолжительностью лихорадки и диарейного синдрома.

Заключение. Для эмпирической антибактериальной терапии терапевтических инфекций, вызванных *S. aureus*, рекомендовано использование ингибитор-защищенных пенициллинов и цефалоспоринов 3 поколения. Для эмпирической антибактериальной терапии стафилококковых инфекций хирургических и реанимационных отделений необходимы антибиотики резерва с избирательной антистафилококковой активностью, например, гликопептиды или оксазолидиноны.

Ключевые слова: клинические изоляты *S. aureus*, антибиотикорезистентность, MRSA, эмпирическая этиотропная терапия, механизмы антибиотикорезистентности *S. aureus*, терапевтические и хирургические отделения стационаров.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования

И.В. Жильцов. Сравнительная антибиотикорезистентность изолятов *S. aureus*, выделенных в хирургических и терапевтических отделениях стационаров. Наука и инновации в медицине. 2020;5(2):83-87
doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-83-87

УО «Витебский государственный медицинский университет»
(Витебск, Республика Беларусь)

Сведения об авторе

Жильцов Иван Викторович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой персонализированной и доказательной медицины ФПК и ПК. Адрес: проспект Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.
E-mail: zhyltsou@tut.by
Тел.: +375 (29) 710 43 68.

ОПИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ВОКИБ – Витебская областная клиническая инфекционная больница;
ВОКБ – Витебская областная клиническая больница.

Рукопись получена: 30.03.2020

Рецензия получена: 25.04.2020

Решение о публикации принято: 26.04.2020

Comparative antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated in surgical and therapeutic departments of hospitals

Ivan V. Zhyltsou

Abstract

Objectives – to identify the characteristics of resistance of clinical isolates of *S. aureus*, obtained in hospitals of various specialization, to beta-lactam antibiotics, and to improve recommendations for empirical etiotropic therapy prescribed to patients with staphylococcal infections.

Materials and methods. The subject of the study is the clinical isolates of *S. aureus* received from patients hospitalized to Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital "therapeutic" isolates, n=117) and purulent surgery departments and intensive care units of Vitebsk Regional Clinical Hospital ("surgical" isolates, n=111) in 2016–2017 years. Methods for the study of antibiotic resistance of clinical isolates of *S. aureus*: disk diffusion method, method for

determining the beta-lactamase activity of bacterial suspension using the "BioLactam" test system.

Results. It was found, that 80.6% of the therapeutic isolates and 73.2% of the surgical isolates were resistant to the 1st generation penicillins. 5.4% of therapeutic isolates and 34% of surgical isolates were resistant to inhibitor-protected beta-lactams. 36.8% of surgical isolates and no therapeutic isolates were resistant to cephalosporins of the 3rd generation. No MRSA were detected among the therapeutic isolates, and among the surgical isolates the prevalence of MRSA was 30.5%. 93.3% of therapeutic isolates of *S. aureus* did not show any beta-lactamase activity. Among surgical isolates there were only 34.4% of such isolates. Direct Spearman's correlations of moderate

strength were revealed between the levels of beta-lactamase activity of *S. aureus* isolates, the duration of hospitalization and febrile period, as well as between the isolation of MRSA and the duration of hospitalization, fever and diarrheal syndrome.

Conclusion. The use of inhibitor-protected penicillins and 3rd generation cephalosporins is recommended for empirical antibiotic therapy of "therapeutic" infections caused by *S. aureus*. Reserve antibiotics with selective antistaphylococcal activity (such as glycopeptides or oxazolidinones) are required for empirical antibacterial therapy of staphylococcal infections in surgical departments and resuscitation units

Keywords: clinical isolates of *S. aureus*, antibiotic resistance, MRSA, empirical etiotropic therapy, *S. aureus* antibiotic resistance mechanisms, therapeutic and surgical departments of hospitals.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zhylytsou IV. Comparative antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated in surgical and therapeutic departments of hospitals.

Science & Innovations in Medicine. 2020;5(2):83-87

doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-83-87

Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Republic of Belarus)

Information about author

Ivan V. Zhylytsou – PhD, Associate Professor, the head of the Department of evidence based and personalized medicine of Faculty of postgraduate education.

Address: Vitebsk State Medical University, 27 Frunze avenue,

Vitebsk, Republic of Belarus, 210009.

E-mail: zhylytsou@tut.by

Phone: +375 (29) 710 43 68.

Received: 30.03.2020

Revision Received: 25.04.2020

Accepted: 26.04.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Золотистый стафилококк (*S. aureus*) — один из наиболее известных патогенных микроорганизмов, вызывающих различные заболевания человека. Помимо этого, данный микроорганизм — один из наиболее частых возбудителей разнообразных госпитальных инфекций, ответственный в первую очередь за развитие многочисленных осложнений инвазивных медицинских вмешательств. Так, в США с инфекцией *S. aureus* связано до 500 000 заболеваний и до 50 000 смертей ежегодно [1, 2].

S. aureus известен разнообразными механизмами резистентности к бета-лактамам антибиотикам. В частности, он способен продуцировать классические бета-лактамазы типов A-D [3]. Помимо этого, золотистый стафилококк может приобретать модификации пенициллин-связывающих белков (PBP2a), существенно снижающие их сродство к бета-лактамам; при этом формируется так называемая метициллин-резистентность, проявляющаяся тотальной резистентностью соответствующего штамма ко всем антибиотикам бета-лактамного ряда и выявляемая по наличию устойчивости к индикаторным антибиотикам — метициллину и оксациллину [4]. Доля золотистых стафилококков, обладающих метициллин-резистентностью (т.н. MRSA), составляет от 17 до 40% [5].

При этом соотношение разных механизмов устойчивости *S. aureus* к бета-лактамам антибиотикам может существенно изменяться от страны к стране в зависимости от принятой там тактики эмпирического назначения антибиотиков при гнойно-воспалительных заболеваниях. Имеет значение и происхождение изолятов *S. aureus* — при внегоспитальных инфекциях доля MRSA значительно ниже, чем при госпитальных. Так, частота выявления внегоспитальных пневмоний, вызванных MRSA, составляет в среднем 2,4% [6], в то время как частота регистрации госпитальных пневмоний, вызванных MRSA, составляет до 10,5% от общего количества таких пневмоний (до 20–30% госпитальных пневмоний вызваны *S. aureus*, причем до 32–37% из общего количества выделяемых изолятов золотистого стафилококка являются метициллин-резистентными [7, 8]). При этом приведенные цифры являются очень усредненными — данные, приводимые в различных исследованиях, сильно разнятся. Создается впечатление, что процент MRSA от общего количества клинических

изолятов *S. aureus* — переменная величина со многими неизвестными, и автоматически экстраполировать на определенный регион данные, полученные для других, даже соседних регионов, некорректно.

Помимо этого, практически все исследования, посвященные особенностям антибиотикорезистентности *S. aureus*, — зарубежные; большая же часть отечественных исследований по данной проблеме выполнена в 90-х — начале 2000-х годов, ввиду чего приведенная там информация устарела. При этом знание преобладающего механизма антибиотикорезистентности госпитальных и внегоспитальных штаммов *S. aureus*, выделяемых в определенном регионе, критически важно для определения локальной тактики эмпирической этиотропной терапии, проводимой пациентам с подозрением на стафилококковые инфекции в соответствующих условиях [9].

■ ЦЕЛЬ

Выявить особенности устойчивости к антибиотикам бета-лактамного ряда у клинических изолятов *S. aureus*, выделенных в стационарах различного профиля, а также скорректировать рекомендации по эмпирической этиотропной терапии, назначаемой пациентам со стафилококковыми инфекциями.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект настоящего исследования — клинические изоляты *S. aureus*, выделенные от пациентов, находившихся на стационарном лечении в Витебской областной клинической инфекционной больнице (ВОКИБ) (т.н. «терапевтические» изоляты, n=117), а также в отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) (т.н. «хирургические» изоляты, n=111) в 2016–2017 гг.

Необходимо отметить, что разница между госпитальными и внегоспитальными изолятами *S. aureus* является в большей мере условной, поскольку ни лабораторные, ни эпидемиологические исследования не позволяют со стопроцентной уверенностью установить госпитальное либо внегоспитальное происхождение того или иного изолята. Фактически госпитальный патоген вызывает госпитальные инфекции и именно этим принципиально отличается от внегоспитального, другие же отличия не

являются определяющими. Госпитальными же называют любые инфекции, развившиеся в связи с госпитализацией либо посещением учреждения здравоохранения с целью лечения в срок не менее чем через 48 часов с момента госпитализации либо посещения [10]. При этом необходимо иметь в виду возможность колонизации кожных покровов и слизистых оболочек пациента госпитальными штаммами *S. aureus* в ходе предыдущей госпитализации; в этом случае де-факто внегоспитальные стафилококковые инфекции могут в действительности быть вызваны госпитальными штаммами золотистого стафилококка [11]. Наоборот, стафилококковые инфекции, формально являющиеся госпитальными, могут быть связаны с аутоинфицированием внегоспитальной флорой, персистирующей на кожных покровах и слизистых госпитализированных пациентов [12].

Изоляты *S. aureus* из ВОКИБ были получены от пациентов преимущественно детского возраста с острыми инфекционными гастроэнтеритами, энтероколитами и инфекциями верхних дыхательных путей формально внегоспитального происхождения. Изоляты *S. aureus* из отделения гнойной хирургии и ОРИТ ВОКБ были выделены от пациентов с инфекционными осложнениями оперативных вмешательств и инвазивных манипуляций, развившимися непосредственно в стационаре и по формальным критериям являющимися госпитальными. Тем не менее ни в первом, ни во втором случае нельзя утверждать с уверенностью, что изоляты золотистого стафилококка, выделенные в инфекционной больнице, однозначно являются внегоспитальными, равно как и нельзя однозначно утверждать, что изоляты золотистого стафилококка, выделенные у пациентов с хирургическими госпитальными инфекциями, несомненно являются госпитальными — по указанным выше причинам. Именно поэтому мы условно обозначили изоляты *S. aureus*, выделенные от пациентов ВОКИБ, «терапевтическими», а изоляты, полученные из ВОКБ, — «хирургическими», имея в виду, что в первом случае они с высокой вероятностью являются внегоспитальными, а во втором — госпитальными.

Для выделения изолятов патогенных микроорганизмов из биологического материала пациентов и оценки их свойств использовались общепринятые методы микробиологического исследования; в частности, для определения профиля антибиотикостойкости выделенных изолятов использовался диск-диффузионный анализ, выполнявшийся в соответствии с действующими международными (CLSI) рекомендациями [13].

Для количественной детекции бета-лактамазной активности чистых культур микроорганизмов, обусловленной продукцией бета-лактамаз всех классов, мы использовали спектрофотометрическую методику, основанную на регистрации распада бета-лактаманной связи нитроцефина [14]. Данная методика была реализована при помощи тест-системы «БиоЛактам» (ООО «Сивитал», РБ). Как известно, β -лактаманная связь в молекуле нитроцефина разрушается под воздействием всех известных бета-лактамаз, при этом максимум поглощения образовавшегося продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что делает возможной

спектрофотометрическую оценку уровня бета-лактамазной активности по определению степени убыли субстрата реакции [15].

В настоящем исследовании оценивалась устойчивость микроорганизмов к пенициллинам 1 поколения (бензилпенициллин, ампициллин), ингибитор-защищенным бета-лактамам (амоксиклав/клавуланат, пиперацillin/тазобактам) и цефалоспорином 3 поколения (цефотаксим, цефтазидим), а также к оксациллину. Параллельно оценивалась способность выделенных изолятов *S. aureus* к продукции бета-лактамаз при помощи тест-системы «БиоЛактам». В том случае, если бактерии оказывались устойчивыми к пенициллинам 1 поколения, но чувствительными к ингибитор-защищенным бета-лактамам, а также продуцировали бета-лактамазы, считалось, что их резистентность была обусловлена продукцией бета-лактамаз класса А. Если бактерии оказывались резистентными к цефалоспорином 3 поколения на фоне доказанной продукции ими бета-лактамаз, то считалось, что они продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Если же анализ показывал, что изучаемый изолят устойчив ко всем использованным в исследовании бета-лактамам, включая оксациллин, но при этом не продуцирует бета-лактамазы, то считалось, что данный вариант *S. aureus* имеет модифицированные ПСБ, т.е. является MRSA. Нечастые случаи, когда анализируемые изоляты *S. aureus* оказывались устойчивыми к оксациллину, но чувствительными к каким-либо еще антибиотикам бета-лактаманного ряда, расценивались как лабораторные артефакты и исключались из дальнейшего анализа.

Статистическая обработка результатов исследования включала в себя вычисление центральной тенденции и разброса количественных параметров, частот качественных параметров, 95% доверительных интервалов для всех вычисленных статистических показателей, вычисление коэффициентов корреляции (r Спирмена), анализ статистической значимости различий (U-тест Манна — Уитни для количественных признаков, тест по критерию хи-квадрат для качественных признаков) [8]. В ходе статистической обработки использовались только непараметрические методы анализа, ввиду чего проверка нормальности распределения непрерывных количественных признаков не проводилась. Для расчетов использовались программы Statistica 10.0 и MedCalc 15.6.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

80,6% (95% ДИ: 71,1–90,1) «терапевтических» изолятов *S. aureus*, изученных в настоящем исследовании, было устойчиво к пенициллинам (ампициллину, бензилпенициллину). Среди «хирургических» изолятов доля устойчивых к данным антибиотикам составила 73,2% (95% ДИ: 63,6–82,8). Разница между данными показателями оказалась статистически незначимой (тест по критерию Chi-square, $p=0,18$).

5,4% (95% ДИ: 1,2–9,6) «терапевтических» изолятов золотистого стафилококка оказалось устойчиво к амоксициллину/клавуланату. 31,4% (95% ДИ: 16,1–46,8) «хирургических» изолятов было устойчиво к

амоксациллина/клавуланата, 34,0% (95% ДИ: 20,5–47,6) – к пиперациллину/тазобактаму. Разница в уровнях резистентности «терапевтических» и «хирургических» изолятов *S. aureus* к ингибитор-защищенным бета-лактамам оказалась статистически значимой (тест по критерию Chi-square, $p < 0,0001$).

Не было выявлено ни одного случая резистентности изученных «терапевтических» изолятов золотистого стафилококка к цефотаксиму и цефтазидиму. При этом к указанным антибиотикам оказалось устойчиво 36,8% (95% ДИ: 26,0–47,7) «хирургических» изолятов. Разница между уровнями резистентности «терапевтических» и «хирургических» изолятов к цефалоспорином 3 поколения также была статистически значимой (тест по критерию Chi-square, $p < 0,0001$).

Среди «терапевтических» изолятов *S. aureus* не было выявлено ни одного, обладающего метициллинорезистентностью. Среди «хирургических» изолятов частота встречаемости таковых составила 30,5% (95% ДИ: 20,5–40,5). Разница между указанными частотами встречаемости MRSA является статистически значимой (тест по критерию Chi-square, $p < 0,0001$).

Продукция бета-лактамаз отсутствовала у 93,3% «терапевтических» изолятов золотистого стафилококка; вообще среди них было выявлено только два изолята, обладающих относительно невысокой бета-лактамазной активностью (1,7%; 95% ДИ: 0–4,06). Среди «хирургических» изолятов только 34,4% (17,9–50,8) не являлись продуцентами бета-лактамаз. Высокая бета-лактамазная активность была выявлена у 6 «хирургических» изолятов (5,4%; 95% ДИ: 1,2–9,6), средний уровень продукции бета-лактамаз наблюдался у 14 изолятов (12,6%; 95% ДИ: 6,4–18,8). Разница между частотой продукции бета-лактамаз «терапевтическими» и «хирургическими» изолятами *S. aureus* является статистически значимой (тест по критерию Chi-square, $p = 0,0008$). Корреляционный анализ (Спирмена) выявил корреляцию средней силы ($R = 0,538$; $p = 0,0006$) между «хирургическим» происхождением изолятов и их способностью продуцировать бета-лактамазы.

Среди прочих корреляционных зависимостей, выявленных в ходе настоящего исследования, обращают на себя внимание прямые корреляции средней силы между уровнями бета-лактамазной активности изолятов *S. aureus* и длительностью госпитализации ($R = 0,447$; $p = 0,005$), а также общей продолжительностью лихорадочного периода ($R = 0,434$; $p = 0,013$).

Пациенты отделения гнойной хирургии и ОПИТ ВОКБ по сравнению с пациентами ВОКИБ дольше находились на стационарном лечении ($R = 0,261$; $p = 0,027$), у них была более выраженная анемия ($R = 0,245$; $p = 0,008$), более высокие показатели СОЭ ($R = 0,348$; $p = 0,024$), более длительный лихорадочный период ($R = 0,411$; $p = 0,017$), среди выделенных от них клинических изолятов *S. aureus* чаще встречались MRSA ($R = 0,612$; $p < 0,0001$).

Помимо этого, были выявлены слабые и средней силы прямые корреляции между фактом выделения MRSA и длительностью госпитализации пациентов ($R = 0,353$; $p = 0,00008$), а также между общей

продолжительностью лихорадки ($R = 0,375$; $p = 0,0002$) и длительностью диарейного синдрома ($R = 0,334$; $p = 0,005$). Указанные корреляции были выявлены при анализе всей изученной выборки пациентов без разделения на «терапевтических» и «хирургических».

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет констатировать, что условно внегоспитальные («терапевтические») изоляты *S. aureus* обладают существенно более высокой чувствительностью к антибиотикам бета-лактаманного ряда, чем условно госпитальные («хирургические»), причем это касается как пенициллинов и аминопенициллинов, так и цефалоспоринов 3 поколения, ингибитор-защищенных бета-лактамов, частоты встречаемости MRSA и штаммов-продуцентов бета-лактамаз. Указанные результаты являются в целом ожидаемыми и хорошо соответствуют общемировым трендам [17, 18, 19]. Тем не менее данные о конкретных уровнях локальной устойчивости клинических изолятов *S. aureus* различного происхождения («терапевтического» и «хирургического») к бета-лактамам, равно как и данные о локальном соотношении механизмов этой устойчивости (MRSA / продукция бета-лактамаз), являются новыми и представляют определенный клинический интерес.

В частности, из полученных результатов следует, что частота встречаемости MRSA среди изученных изолятов *S. aureus* существенно уступает частоте встречаемости продуцентов бета-лактамаз, причем указанная разница статистически значима (тест по критерию Chi-square, $p < 0,0001$). При этом и продукция бета-лактамаз, и метициллинорезистентность наблюдаются практически исключительно среди «хирургических» изолятов.

Судя по результатам корреляционного анализа, уровень продукции бета-лактамаз клиническими изолятами *S. aureus* может быть прямо пропорционален тяжести течения заболеваний у соответствующих пациентов. Тем не менее здесь может иметь место логическая ошибка, т.к. высокий уровень продукции бета-лактамаз гораздо чаще отмечался у «хирургических» изолятов золотистого стафилококка, а они были выделены у пациентов гнойного хирургического отделения со вторичными инфекционными осложнениями оперативных вмешательств, а также у пациентов ОПИТ, у которых заболевания, естественно, протекали существенно тяжелее, чем у пациентов инфекционного стационара.

Обращает на себя внимание высокий уровень резистентности «хирургических» изолятов золотистого стафилококка к ингибитор-защищенным бета-лактамам (31–34%), цефалоспорином 3 поколения ($\approx 37\%$), а также высокая частота встречаемости метициллинорезистентности у данных изолятов (30,5%) по сравнению с очень низкими (около нулевыми) значениями соответствующих показателей у «терапевтических» изолятов, что ставит под сомнение возможность применения соответствующих антибиотиков в качестве стартовой эмпирической антибиотикотерапии для лечения стафилококковых инфекций у пациентов гнойных хирургических и реанимационных отделений. Складывается

впечатление, что в соответствующих случаях этиотропная терапия должна начинаться сразу с назначения резервных антистафилококковых препаратов, таких как гликопептиды, циклические липопептиды или оксазолидиноны.

■ ВЫВОДЫ

1. Клинические изоляты *S. aureus* (в первую очередь — выделенные в хирургических и реанимационных отделениях стационаров) способны как продуцировать бета-лактамазы, так и проявлять метициллинорезистентность, причем продукция бета-лактамаз наблюдается в 2,2 раза чаще, чем устойчивость к метициллину/оксациллину.

2. Учитывая высокий уровень (73–81%) резистентности как «терапевтических», так и «хирургических» изолятов *S. aureus* к пенициллинам, включая аминопенициллины, использование указанных антибиотиков для стартовой эмпирической этиотропной терапии стафилококковых инфекций представляется нецелесообразным.

3. С учетом высокой чувствительности «терапевтических» изолятов *S. aureus* к цефалоспорином

3 поколения (100%) представляется целесообразным использовать именно эти антибиотики в качестве стартовых при назначении эмпирической этиотропной терапии пациентам с явно внегоспитальными стафилококковыми инфекциями. В качестве альтернативных препаратов можно использовать ингибитор-защищенные бета-лактамы, к которым чувствительно 94,6% «терапевтических» изолятов.

4. Принимая во внимание высокий уровень резистентности «хирургических» изолятов *S. aureus* к ингибитор-защищенным бета-лактамам (31–34%), цефалоспорином 3 поколения (36,8%), а также высокую вероятность наличия метициллинорезистентности у таких изолятов (30,5%), представляется обоснованным начинать эмпирическую этиотропную терапию стафилококковых инфекций явно госпитального происхождения сразу с назначения резервных антистафилококковых препаратов, таких как гликопептиды, циклические липопептиды или оксазолидиноны. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schlecht LM, Peters BM, Krom BP, et al. Systemic Staphylococcus aureus infection mediated by Candida albicans hyphal invasion of mucosal tissue. *Microbiology*. 2015;161(1):168–181. doi: 10.1099/mic.0.083485-0
- Shahriar M, Shahid S, Katha KK, et al. Vancomycin Sensitivity of Clinical Isolates of Staphylococcus aureus from Patients in Dhaka City, Bangladesh. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 2012;15(2):159–163. doi: 10.3329/bpj.v15i2.12582
- Fuda CCS, Fisher JF, Mobashery S. β -Lactam resistance in Staphylococcus aureus: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005;62(22):2617–33. doi: 10.1007/s00018-005-5148-6
- Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Future Microbiology*. 2007;2(3):323–334. doi:10.2217/17460913.2.3.323
- Rozova LV, Godovyh NV, Astashova OA. The frequency of isolation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and their sensitivity to antibacterial preparations. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;1(2):180–182. (In Russ.). [Розова Л.В., Годовых Н.В., Асташова О.А. Частота выделения метициллинорезистентных Staphylococcus aureus и их чувствительность к антибактериальным препаратам. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;1(2):180–182].
- Gregory JM, Anusha K, Rachel JG, et al. Prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus as an Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(8):1126–1133. doi: 10.1093/cid/cis022
- Meyer E, Schwab F, Gastmeier P. Nosocomial methicillin resistant Staphylococcus aureus pneumonia — epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005–2009). *European Journal of Medical Research*. 2010;15(12):514–524. doi: 10.1186/2047-783x-15-12-514
- Zabaznoska L, Ilieva LJ, Markovski V, et al. Hospital Acquired MRSA Pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2008;12(1):e237. doi: 10.1016/j.ijid.2008.05.592
- Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, et al. Empiric Antibiotic Therapy for Staphylococcus aureus Bacteremia May Not Reduce In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2010;5(7):e11432. doi: 10.1371/journal.pone.0011432
- Kouchak F, Askarian M. Nosocomial Infections: The Definition Criteria. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2012;37(2):72–73. PMID: 23115435
- Polgreen PM, Herwaldt LA. Staphylococcus aureus colonization and nosocomial infections: Implications for prevention. *Current Infectious Disease Reports*. 2004;6(6):435–441. doi: 10.1007/s11908-004-0062-x
- Balasubramanian D, Harper L, Shopsis B, Torres VJ. Staphylococcus aureus pathogenesis in diverse host environments. *Pathogens and Disease*. 2017;75(1):ftx005. doi: 10.1093/femspd/ftx005
- Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, et al. CLSI Methods Development and Standardization Working Group Best Practices for Evaluation of Antimicrobial Susceptibility Tests. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(4):01934–17. doi: 10.1128/JCM.01934-17
- Cynthia O'Callaghan H, Morris A, Kirby SM, et al. Novel Method for Detection of β -Lactamases by Using a Chromogenic Cephalosporin Substrate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1972;1(4):283–288. doi: 10.1128/AAC.1.4.283
- Zhylytsou IV, Veremej IS, Semenov VM, Nebos'ko EL. The BioLactam test system is an effective tool for detecting bacterial resistant to beta-lactam antibiotics. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2011;10(4):98–104. (In Russ.). [Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Небоско Е.Л. Тест-система «Био-Лактам» — эффективное средство для выявления бактерий, устойчивых к антибиотикам бета-лактамов ряда. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011;10(4):98–104]. doi: 10.24412/Felo8Ulg74
- Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. Second edition. Blackwell Science, 2003:502 p. doi: 10.1002/sim.1961
- Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, et al. Comparative Molecular Analysis of Community- or Hospital-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(1):196–203. doi: 10.1128/aac.47.1.196-203.2003
- Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Comparison of Susceptibility Testing Methods and Analysis of mecA-Positive Susceptible Strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39(11):3946–3951. doi: 10.1128/jcm.39.11.3946-3951.2001
- Vysakh PR, Jeya M. A comparative analysis of community acquired and hospital acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(7):1339–42. doi: 10.7860/JCDR/2013/5302.3139