

МИКРОБИОЛОГИЯ

© ШИПИЦЫНА И.В., ОСИПОВА Е.В., 2022

Шипицына И.В., Осипова Е.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, 640014, Курган, Россия

*Длительная антибактериальная терапия, нерациональное использование препаратов в лечении остеомиелита может привести к появлению панрезистентных штаммов. Существующие схемы антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений устаревают и нуждаются в корректировке. Необходим мониторинг резистентности микроорганизмов с целью выявления неэффективных антибактериальных препаратов. Цель работы: проанализировать профили резистентности энтеробактерий, изолированных от пациентов с хроническим остеомиелитом, к препаратам цефалоспоринового ряда за трёхлетний период. Проанализированы профили резистентности 912 клинических штаммов энтеробактерий: *Klebsiella pneumoniae* (n=349), *Proteus* sp. (n=208), *Escherichia coli* (n=176), *Enterobacter cloacae* (n=179) за период с 2018-2020 гг. к препаратам цефалоспоринового ряда. В 2018 г. к цефалоспорином I поколения резистентны в среднем 66,2% энтеробактерий, в 2019 г. – 78,7%, в 2020 г. – 79,5%. Цефалоспорины II поколения наиболее активны в отношении *Proteus* sp., но к 2020 г. наблюдалось снижение клинического эффекта. Среди цефалоспоринов III поколения в 2018 г. наибольшую активность проявлял цефотаксим, однако в 2020 г. количество устойчивых штаммов увеличилось вдвое и составило 86,3%. Цефтазидим активен в отношении 47,1% изолятов энтеробактерий в 2018 г., в 2019 г. – 45% штаммов, в 2020 г. – 37,2% штаммов бактерий. Высокая активность цефтриаксона отмечена только в 2018 г. в отношении штаммов *Proteus* sp. Препараты IV поколения в 2018 г. наибольшую активность проявляли к бактериям рода *Proteus*, наименьшую – в отношении *K. pneumoniae*. В период 2019-2020 гг. наблюдалось значимое снижение эффективности цефепима. Мониторинг профилей резистентности к антибиотикам цефалоспоринового ряда выявил их низкую эффективность в отношении энтеробактерий, выделенных из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом, что показывает нецелесообразность их эмпирического применения.*

Ключевые слова: остеомиелит; резистентность; цефалоспорины; энтеробактерии.

Для цитирования: Шипицына И. В., Осипова Е. В. Эффективность цефалоспоринов в отношении энтеробактерий, изолированных от пациентов с хроническим остеомиелитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (3): 158-162
DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-158-162>

Для корреспонденции: Шипицына Ирина Владимировна, канд.биол.наук, науч. сотр. научно-клинической лаб. микробиологии и иммунологии; e-mail: ivschimik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 14.10.2021

Принята к печати 01.11.2021

Опубликовано 25.03.2022

Shipitsyna I. V., Osipova E. V.

EFFICACY OF CEPHALOSPORINS AGAINST ENTEROBACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS

Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russian Federation, 640014

*Long-term antibiotic therapy, as well as inappropriate use of drugs in the treatment of osteomyelitis, can lead to the appearance of pan-resistant strains. The existing antibiotic prophylaxis regimens for purulent-septic complications are outdated and need to be adjusted. In this regard, it is necessary to monitor the resistance of microorganisms in order to identify ineffective antibacterial drugs. To analyze the resistance profiles of Enterobacteriaceae isolated from patients with chronic osteomyelitis to cephalosporin drugs over a three-year period. The resistance profiles of 912 clinical strains of Enterobacteriaceae were analyzed: *Klebsiella pneumoniae* (n=349), *Proteus* sp. (n=208), *Escherichia coli* (n=176), *Enterobacter cloacae* (n=179) for the period from 2018-2020 to cephalosporin drugs. In 2018, 66.2% of Enterobacteriaceae were resistant to the 1st generation cephalosporins, in 2019 – 78.7%, in 2020 – 79.5%. Generation II cephalosporins were most active against *Proteus* sp. bacteria, but a decrease in clinical effect was observed by 2020. Among the third generation cephalosporins in 2018, cefotaxime was most active, but in 2020 the number of resistant strains doubled and amounted to 86.3%. Ceftazidime was active against 47.1% of Enterobacteriaceae isolates in 2018, in 2019 – 45% of strains, in 2020 – 37.2% of bacterial strains. High activity of ceftriaxone was noted only in 2018 against *Proteus* sp. Preparations of the IV generation in 2018 showed the highest activity against bacteria of the genus *Proteus*, the least – against bacteria *K. pneumoniae*. In the period from 2019-2020, a significant decrease in the effectiveness of ceftipime was observed. The monitoring of the resistance profiles to antibiotics of the cephalosporin series revealed their low efficacy against Enterobacteriaceae isolated from wounds and fistulas of patients with chronic osteomyelitis, which shows the inexpediency of their empirical use.*

Key words: osteomyelitis; resistance; cephalosporins; Enterobacteriaceae.

For citation: Shipitsyna I. V., Osipova E. V. Efficacy of cephalosporins against enterobacteria isolated from patients with chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (3): 158-162 (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-158-162>

For correspondence: Shipitsyna I. V., Ph.D. of Biological Sciences, Scientific-and-Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology, researcher; e-mail: IVSchimik@mail.ru

Information about authors:

Shipitsyna I. V., <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Osipova E. V., <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.10.2021

Accepted 01.11.2021

Published 25.03.2022

Введение. Рациональная антибактериальная терапия является важным инструментом в лечении хронического остеомиелита и определяется рядом факторов, в том числе видом возбудителя и его чувствительностью к антимикробным препаратам (АМП) [1-4]. При антибиотикотерапии остеомиелита предпочтительны АМП цефалоспоринового ряда (цефтриаксон, цефазолин и др.), аминогликозиды (амикацин), фторхинолоны (ципрофлоксацин) [5-9]. Данные АМП способны проникать во многие ткани организма, редко вызывают аллергические реакции, хорошо сочетаются с другими препаратами [5-9].

По частоте назначения при остеомиелите цефалоспорины занимают одну из лидирующих позиций. Они более устойчивы, в сравнении с пенициллинами, к гидролитическому действию стафилококковых β -лактамаз, обладают низкой степенью связывания с белками сыворотки крови [10, 11]. Цефалоспорины чаще применяются для лечения остеомиелита, вызванного бактериями рода *Staphylococcus* [7, 11]. В этиологии хронического остеомиелита в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) [12-15]. Данные бактерии обладают сниженной чувствительностью, в сравнении со стафилококками, ко многим АМП цефалоспоринового ряда в связи с продукцией плазмидных β -лактамаз широкого и расширенного спектра действия, разрушающих АМП [10, 15, 16].

Длительная антибактериальная терапия, не рациональное использование АМП в лечении инфекции, приводит к появлению штаммов бактерий с приобретённой полирезистентностью [1, 2, 5, 12]. Существующие схемы антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений устаревают и нуждаются в корректировке. Необходим мониторинг резистентности микроорганизмов с целью выявления не эффективных АМП.

Цель работы – анализ профилей резистентности энтеробактерий, изолированных от пациентов с хроническим остеомиелитом, к АМП цефалоспоринового ряда за трёхлетний период.

Материал и методы. Проанализированы профили резистентности 912 клинических штаммов энтеробактерий, принадлежащих к 5 таксономическим группам: *Klebsiella pneumoniae* (n=349), *Proteus sp.* (n=208), *Escherichia coli* (n=176), *Enterobacter cloacae* (n=179) за период с 2018-2020 гг. к АМП цефалоспоринового ряда: цефазолину, цефуроксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму.

Штаммы выделены из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом, находившихся на лечении

в гнойном отделении ФГБУ «НМИЦ ТО» в период 2018-2020 гг. Выделение бактерий из патологического материала проводили, используя стандартные микробиологические методы.

Идентификацию бактерий до вида и определение чувствительности к АМП осуществляли на бактериологическом анализаторе Walkaway-40 plus («Siemens», США) с использованием грамотрицательных панелей (NBC 44).

Данные представлены в процентах (%) от общего количества штаммов, выделенных за исследуемый период. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, с разрешения комитета по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова».

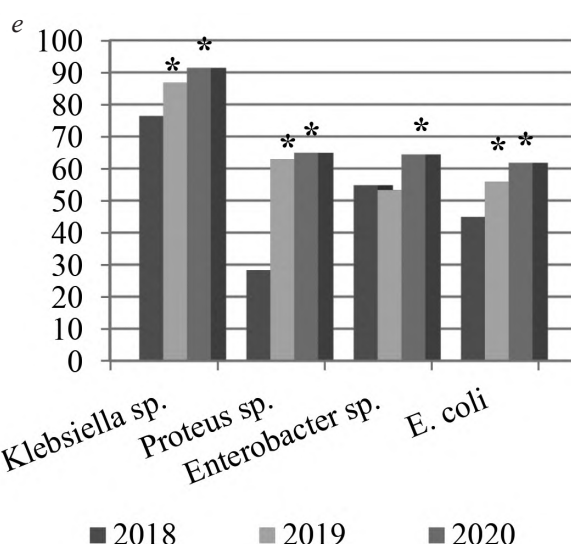
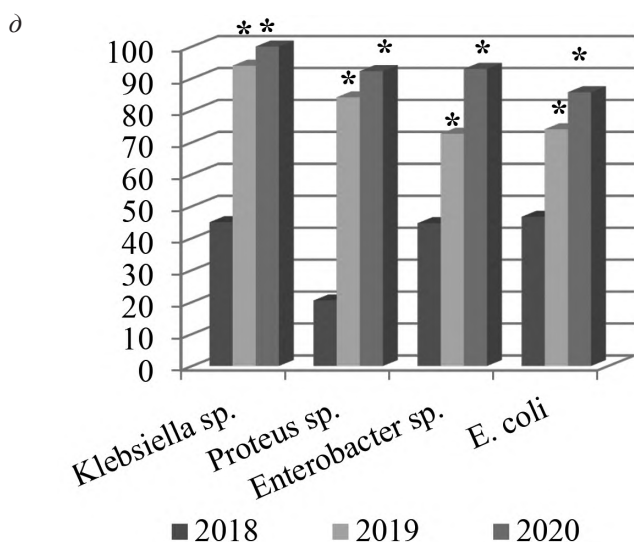
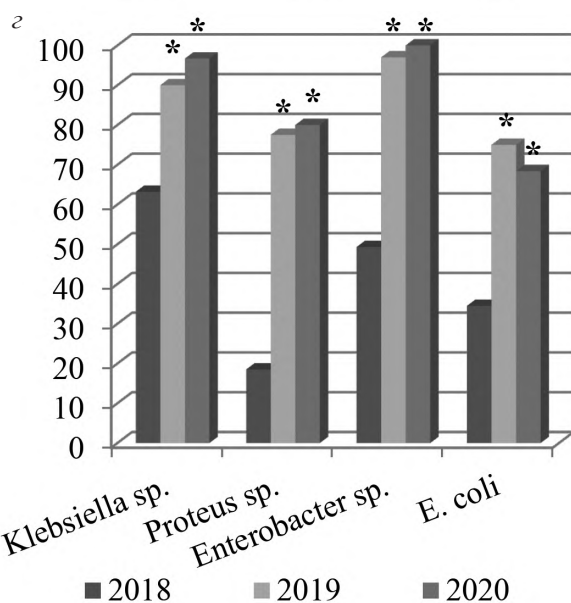
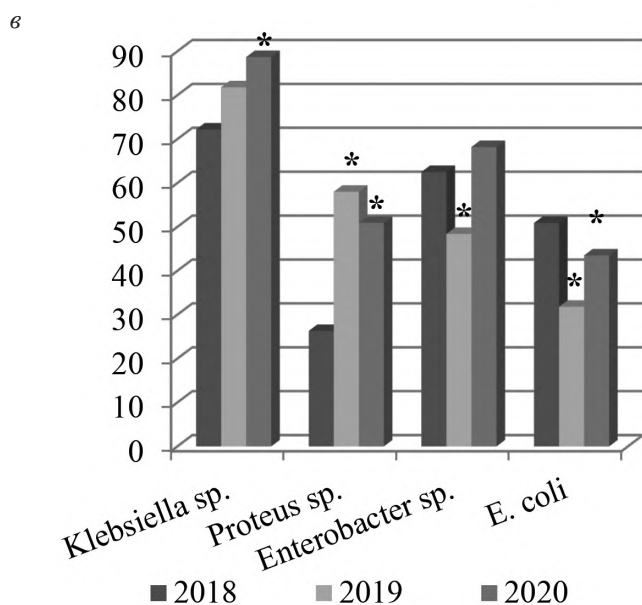
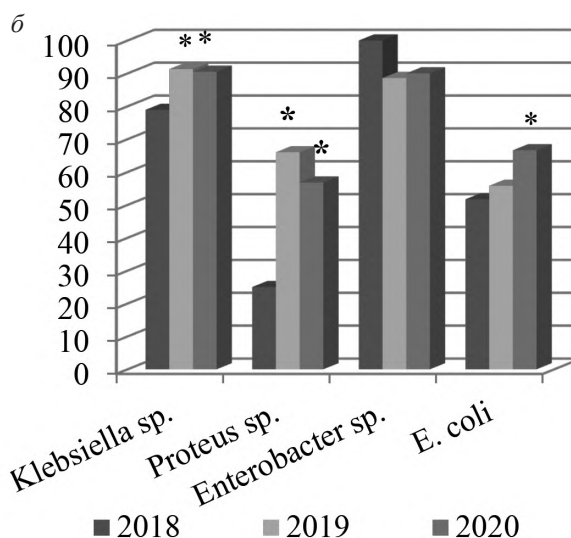
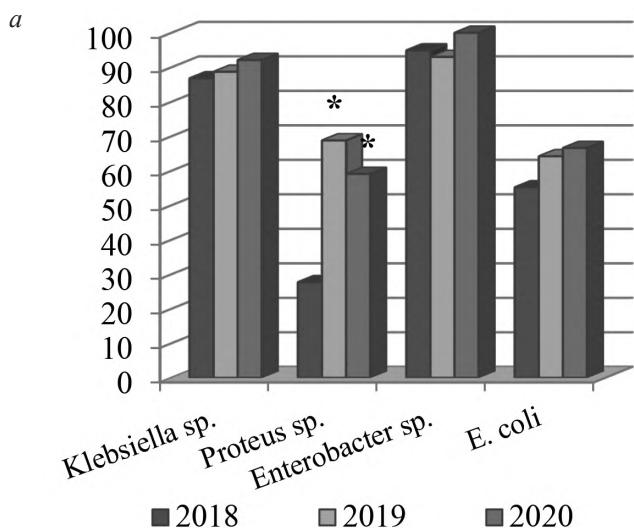
Результаты и обсуждение. В 2018 г. выделено 263 клинических штаммов энтеробактерий, в том числе: *K. pneumoniae* (n=100), *Proteus sp.* (n=77), *E. coli* (n=37), *E. cloacae* (n=49). За 2019 г. выделено 329 штаммов энтеробактерий: *K. pneumoniae* (n=146), *Proteus sp.* (n=70), *E. coli* (n=68), *E. cloacae* (n=45), в 2020 г. – 320 штаммов: *K. pneumoniae* (n=103), *Proteus sp.* (n=61), *E. coli* (n=71), *E. cloacae* (n=85).

В 2018 г. цефазолин эффективен в отношении 72,3% штаммов *Proteus sp.* и 44,8% штаммов *E. coli*. Резистентны к препарату 86,8% штаммов *K. pneumoniae* и 94,9% штаммов *Enterobacter sp.* В 2019 – 2020 гг. число устойчивых к цефазолину штаммов *Proteus sp.* значительно превышало показатели 2018 г. В 2020 г. препарат не эффективен в отношении 100% штаммов *Enterobacter sp.* и 92,1%. – *K. pneumoniae* (см. рисунок, а).

В 2018 г. чувствительны к цефуроксиму 75% штаммов *Proteus sp.* и 48,3% штаммов *E. coli* (см. рисунок, б). Препарат не эффективен в отношении 100% изолятов *Enterobacter sp.* и 78,9% *K. pneumoniae*. В 2019-2020 гг. количество устойчивых к цефуроксиму штаммов *E. coli* и *Proteus sp.* составляло 55-67%.

Наибольшее количество резистентных к цефтазидиму штаммов среди изолятов *Klebsiella sp.* (72,2% в 2018 г., 81,8% – 2019 г., 88,7% – 2020 г.). На втором месте – бактерии рода *Enterobacter* (62,5% – 2018 г., 48,4% – 2019 г., 68,2% – 2020 г.). В 2018 г. цефтазидим эффективен в отношении 73,7% бактерий рода *Proteus*, в 2019 г. и 2020 г. количество резистентных штаммов в 2 раза превысило показатели 2018 г. Количество устойчивых штаммов

MICROBIOLOGY



Устойчивость энтеробактерий к АМП.

a – к цефазолину; *б* – к цефуросиму; *в* – цефтазидиму; *г* – цефотаксиму; *д* – цефтриаксону; *е* – цефепиму. * – различия значимы по сравнению с 2018 г., $p < 0,05$.

E. coli, на протяжении трёхлетнего периода снижалось (см. рисунок, в).

В 2018 г. активность цефотаксима к энтеробактериям, за исключением штаммов *Klebsiella sp.*, высокая (см. рисунок, з). Количество устойчивых штаммов не превышало 49,3%. Наиболее эффективным препарат был в отношении бактерий рода *Proteus* (81,5% чувствительных штаммов). Количество устойчивых штаммов *Klebsiella sp.* составляло 63,2%. В 2019 г. и 2020 г. количество устойчивых к цефотаксиму штаммов энтеробактерий варьировало в пределах 68-100%. Препарат оказался не эффективным в отношении штаммов *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *E. coli* (число устойчивых изолятов составило 100%, 96,7%, 80%, 68,4% соответственно).

В 2018 г. цефтриаксон – эффективный препарат в отношении энтеробактерий, число чувствительных штаммов варьировало от 50 до 79,5% (см. рисунок, д). Наиболее чувствительные к антибиотику штаммы *Proteus sp.* (79,5% чувствительных изолятов). В 2019 г. и 2020 г. цефтриаксон, по сравнению с показателями 2018 г., оказался не эффективным. Количество резистентных штаммов энтеробактерий в пределах 72,4-100%.

В 2018 г. цефепим эффективен в отношении 71,7% изолятов *Proteus sp.*, 55,1% – *E. coli*, 45,2% – *Enterobacter sp.*, 23,6% – *Klebsiella sp.* В сравнении с 2018 г., за 2019 г. количество устойчивых к препарату штаммов *Proteus sp.* увеличилось в 2 раза, *E. coli* – в 1,2 раза, *Klebsiella sp.* – в 1,1 раза. В 2020 г. относительно 2019 г. отмечается рост числа устойчивых к цефепиму штаммов *Klebsiella sp.* до 91,4%, *Proteus sp.* до 64,9%, *E. coli* до 61,8%, *Enterobacter* – 64,4% (см. рисунок, е).

Мониторинг активности цефалоспоринов в отношении энтеробактерий за период с 2018-2020 гг. показал снижение клинического эффекта всех препаратов.

В 2018 г. к цефалоспоринам I поколения резистентны в среднем 66,2% энтеробактерий, в 2019 г. – 78,7%, в 2020 г. – 79,5%.

Цефалоспорины II поколения наиболее активные в отношении *Proteus sp.*, но к 2020 г. наблюдалось снижение их клинического эффекта.

Среди цефалоспоринов III поколения в 2018 г. наибольшую активность проявлял цефотаксим (количество чувствительных штаммов в среднем составляло 58,6%), в 2020 г. количество устойчивых штаммов увеличилось вдвое и составило 86,3%. Цефтазидим активен в отношении 47,1% изолятов энтеробактерий в 2018 г., в 2019 г. – 45% штаммов, в 2020 г. – 37,2% штаммов бактерий. Высокая активность цефтриаксона отмечена в 2018 г. только в отношении штаммов *Proteus sp.* В 2019 и 2020 гг. применение цефтриаксона в эмпирической терапии показало свою неэффективность (среднее количество устойчивых штаммов в 2019 г. составило 81,2%, в 2020 г. – 92,8%).

Препараты IV поколения в 2018 г. наибольшую активность проявляли к бактериям рода *Proteus* (71,7% чувствительных штаммов), наименьшую активность – в отношении *K. pneumoniae* (23,6% чувствительных штаммов). В период с 2019-2020 гг. наблюдалось значимое снижение эффективности цефепима.

Цефалоспорины I поколения устойчивы к гидролитическому действию стафилококковых β-лактамаз и, как правило, чувствительны к β-лактамазам грамотрицательных бактерий [7, 10, 11, 17]. Среди бактерий рода *Enterobacteriaceae* препарат эффективен, в основном, в

отношении *E. coli* и *Proteus spp.* [10-11]. Цефалоспорины II поколения, по сравнению с I группой, обладают несколько большей активностью в отношении энтеробактерий, обусловленной устойчивостью ко многим β-лактамазам и лучшим проникновением в клеточную стенку [8, 10, 11, 17]. Цефалоспорины III поколения применяются при гнойно-септических осложнениях, вызванных мультирезистентными штаммами [10, 11]. Они обладают улучшенными фармакологическими свойствами. Цефалоспорины III поколения не эффективны в отношении бактерий, продуцирующих плазмидные β-лактамазы расширенного спектра действия, хромосомные β-лактамазы класса C, плазмидные β-лактамазы класса D [10, 11]. Цефалоспорины IV поколения хорошо проникают в клеточную стенку грамотрицательных микроорганизмов, достаточно устойчивы к гидролизу β-лактамаз [10, 11, 18].

Нерациональное использование цефалоспоринов может привести к появлению панрезистентных штаммов и неэффективности антибактериальной терапии [1, 2, 5, 12]. Возникает необходимость пересмотра позиционирования цефалоспориновых АМП с учётом современных данных антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение. Мониторинг профилей резистентности к АМП цефалоспоринового ряда выявил их низкую эффективность в отношении энтеробактерий, выделенных из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом, что показывает нецелесообразность их эмпирического применения.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4, 6-8, 11, 17
см. REFERENCES)

- Петухов В.И., Булавкин В.П., Окулич В.К., Плотноков Ф.В. Рациональное использование антибиотиков в лечении посттравматического остеомиелита с учетом динамики изменения резистентности. *Новости хирургии*. 2012; (1): 71-9.
- Сагинова Д.А., Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А. Микробный пейзаж у больных хроническим остеомиелитом и бактериологическая эффективность локального транспорта антибиотика на штаммы *S.aureus*. *Медицина (Алматы)*. 2018; 1(187): 44-8.
- Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(2): 118-31.
- Божкова С.А., Новокшенова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; 3 (77):92-107.
- Бадиков В.Д. Микробиологические основы антимикробной терапии инфекционных заболеваний. Руководство для врачей. СПб; 2005.
- Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., и др. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. *Раны и раневые инфекции*. 2016; 3(2):24-30.
- Бурнашов С.И., Шипицына И.В., Осипова Е.В. Микрофлора операционных ран и свищей у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(10): 627-31.
- Клюшин Н.М., Науменко З.С., Розова Л.В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости. *Гений ортопедии*. 2014; 3: 57-9.
- Шипицына И.В., Осипова Е.В., Леончук Д.С., Судницын А.С. Мониторинг ведущей грамотрицательной микрофлоры и антибиотикорезистентности при остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2020; 26(4): 544-7.

MICROBIOLOGY

16. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты много-центрального эпидемиологического исследования Марафон в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16: 254-65.
18. Березняков И.Г. Цефепим сегодня и завтра. *Болезни и антибиотики*. 2011; 2(5):65-72.

REFERENCES

1. Sheehy S.H., Atkins B.A., Bejon P., Byren I., Wyllie D., Athanasou N.A., Berendt A.R., McNally M.A. The microbiology of chronic osteomyelitis: Prevalence of resistance to common empirical antimicrobial regimens. *J. Infection*. 2010; 60:338-43.
2. Petukhov V.I., Bulavkin V.P., Okulich V.K., Plotnikov F.V. Rational use of antibiotics in the treatment of post-traumatic osteomyelitis taking into account the dynamics of changes in resistance. *Novosti khirurgii*. 2012; 1: 71-9. (in Russian)
3. Saginova D.A., Tuleubaev B.E., Koshanova A.A. Microbial landscape in patients with chronic osteomyelitis and bacteriological efficiency of local antibiotic transport to *S. aureus* strains. *Medsina (Almaty)*. 2018; 1(187):44-8. (in Russian)
4. Aytac S., Schnetzke M., Swartman B., Herrmann P., Woelfl C., Heppert V., Gruetzner P., Guehring T. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2014; 134(2):159-65.
5. Privol'nev V.V., Rodin A.V., Karakulina E.V. Topical use of antibiotics in the treatment of bone infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14(2):118-31. (in Russian)
6. Bert F., Bialek-Davenet S., Leflon-Guibout V., Noussair L., Nicolas-Chanoine M.H. Frequency and epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Med. Mal. Infect.* 2014; 44(2):76-8. doi: 10.1016/j.medmal.2013;12.004. Epub. 2014;10. PMID: 24525113.
7. Jones M.E., Karlowsky J.A., Draghi D.C. Antibiotic susceptibility of bacteria most commonly isolated from bone related infections: the role of cephalosporins in antimicrobial therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004; 23:240-6.
8. Mthethwa P.G., Marais L.C. The microbiology of chronic osteomyelitis in a developing world setting. *S.A. Orthop. j.* [Internet]. 2017; June [cited 2021 Sep 30]; 16(2): 39-45.
9. Bozhkova S.A., Novokshonova A.A., Konev V.A. Current possibilities of local antibiotic therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis (literature review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; 3 (77):92-107. (in Russian)
10. Badikov V.D. Microbiological bases of antimicrobial therapy of infectious diseases. *Rukovodstvo dlya vrachey*. St.Petersburg; 2005. (in Russian)
11. Harrison C.J., Bratcher D. Cephalosporins: a review. *Pediatr Rev*. 2008; Aug; 29(8):264-7; quiz 273. doi: 10.1542/pir.29-8-264. PMID: 18676578.
12. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova YU.S., Skladan G.E. et al. Osteomyelitis agents of the long bones and their resistance. *Rany i ranevye infektsii*. 2016; 3 (2): 24-30. (in Russian)
13. Burnashov S.I., Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Microflora of surgical wounds and fistulas in patients with chronic osteomyelitis of the tibia before reconstructive treatment, in case of recurrence of infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64 (10): 627-31. (in Russian)
14. Klyushin N.M., Naumenko Z.S., Rozova L.V., Leonchuk D.S. Microflora of chronic osteomyelitis of the humerus. *Geniy ortopedii*. 2014; 3: 57-9. (in Russian)
15. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Leonchuk D.S., Sudnitsyn A.S. Monitoring of the leading gradual microflora and antibiotic resistance in osteomyelitis. *Geniy ortopedii*. 2020; 26(4): 544-7. (in Russian)
16. Sukhorukova M.B., Eidelstein M.B., Skleenova E.Yu. et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study Marathon in 2011-2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16: 254-65. (in Russian)
17. Bosco J.A., Bookman J., Slover J., Edusei E., Levine B. Principles of Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: *Current Concepts*. *J. Am Acad. Orthop. Surg*. 2015; Aug; 23(8):e27-35. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00017. PMID: 26209148.
18. Bereznyakov I.G. Cefepim today and tomorrow. *Bolezni i antibiotiki*. 2011; 2 (5): 65-72. (in Russian)