

# ВАНКОМИЦИН И ЛИНЕЗОЛИД В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

**И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Рациональная профилактика и лечение гнойно-воспалительных процессов — актуальная проблема для всех областей хирургии, особенно острая при лечении онкологических больных. Это вызвано, с одной стороны, широким распространением лекарственно-устойчивых возбудителей, а с другой — снижением иммунного статуса у этого контингента больных. В публикации представлены обобщенные рекомендации по стратегии и тактике использования антибактериальных средств при хирургических вмешательствах в онкогинекологии, показаны новые, перспективные направления в этой области.*

**Ключевые слова:** инфекции, антибиотики, ванкомицин, линезолид.

## THE PLACE OF VANCOMYCIN AND LINEZOLID IN ONCOGYNECOLOGY

**I.N. Petukhova, N.V. Dmitrieva**

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Promoting of rational prophylaxis and treatment of purulent-inflammatory processes is an actual problem for all spheres of surgery. The necessity of its improvement is a particularly acute issue in the treatment of oncological patients. On the one hand, this is due to the widespread of drug-resistant pathogens and, on the other hand, due to the reduction in the immune status in this contingent of patients. This publication presents the summary recommendations on the strategy and tactics in the use of antibacterial agents in surgical interventions in oncogynecology. It also shows the new and promising directions in this sphere.*

**Key words:** infections, antibiotics, vancomycin, linezolid.

Инфекции — частое осложнение хирургических вмешательств, в том числе и в онкогинекологии. При отсутствии антибиотикопрофилактики (АБП) их частота, по данным отдельных исследований, достигает 21–36% [4, 8, 19], а в 16% случаев инфекционные осложнения становятся причиной повторного поступления пациента в стационар [11, 13].

Инфекционные осложнения при абдоминальной гистерэктомии возникают примерно в 1,5–2,5 раза чаще, чем при вагинальной гистерэктомии. При этом глубокие раневые инфекции (РИ), например абсцессы в области таза, нагноения лимфокист или гематом, возникают приблизительно у 4% больных при том и другом доступе [14].

Онкогинекологические больные подвержены более высокому риску развития РИ в связи с необходимостью расширенных операций, приводящих к ятрогенной множественной травме органов брюшной полости, нарушениям гемостаза и пролонгированию процессов заживления послеоперационной раны на фоне снижения общего и местного иммунитета. Поэтому у таких пациентов абдоминальная гистерэктомия, являясь по формальным признакам «условно чистой» операцией, протекает как «контаминированное вмешательство». Особенно велик риск развития РИ у больных с местно-распространенными формами рака вульвы и рака шейки матки в связи

с изначальным инфицированием больших распадающихся опухолей [4].

В последние годы на фоне рациональной АБП частота инфекционных осложнений в онкогинекологии обычно не превышает 10–15%. Так, J. Molina-Cabrillana et al. (2008) оценили результаты 1540 гистерэктомий (70,8% из них — абдоминальные гистерэктомии), при этом лишь в 30,5% наблюдений операции проводились по поводу опухоли. Согласно полученным данным, частота РИ в среднем составляла 5,2% (6,0% — при абдоминальных гистерэктомиях и 3,1% — при вагинальных гистерэктомиях). Частота развития прочих нозокомиальных инфекций (исключая РИ) в этом же исследовании составляла 11,8% при абдоминальных гистерэктомиях и 14,4% — при вагинальных гистерэктомиях (в среднем 12,6%) [18].

В другом исследовании, проведенном в Швеции, послеоперационные инфекции развились у 10,4% среди 3267 женщин, подвергнувшихся гистерэктомии и не имевших злокачественных опухолей [17].

По данным Б.Г. Нуммаева (2002), при расширенных и комбинированных операциях у онкогинекологических больных РИ были зарегистрированы в 15,7% случаев, в том числе глубокие РИ (нагноение гематомы) — в 9,8% случаев, поверхностные РИ — в 5,9% случаев [4].

Наряду с РИ частым послеоперационным осложнением в онкогинекологии становятся инфекции мочевыводящих путей (ИМП), в том числе катетер-ассоциированные ИМП. В исследовании Janknegt R. (1993) частота ИМП составляла 5,5%, а бессимптомной бактериурии — 11,8% [16].

При длительном стоянии уретрального катетера во время и после расширенных и комбинированных операций у 4–7,5% больных возникает риск возникновения ИМП [22]. Лечение этого вида ИМП осложняется тем, что инфицирование происходит в стационаре и чаще — антибиотикорезистентными госпитальными штаммами [28].

Таким образом, вопросы лечения инфекционных осложнений у онкогинекологических больных остаются в центре внимания, так как их возникновение, помимо снижения качества жизни пациента, увеличивает до 72 дней сроки заживления раны, что в среднем на 4 тысячи долларов увеличивает стоимость лечения и приводит к совокупным ежегодным затратам от 180 до 500 миллионов долларов США [20, 29].

### Этиология послеоперационных инфекций

Наиболее важные источники послеоперационных инфекций у онкогинекологических больных, оперированных в объеме расширенной гистерэктомии, — микрофлора влагалища, уретры, толстой кишки и кожи в области разреза [31].

По данным J.Molina-Cabrillana et al (2008) среди возбудителей РИ у онкогинекологических больных наряду с кишечными палочками и другими грамотрицательными аэробными бактериями и анаэробными микроорганизмами спектр микроорганизмов включал значительное количество (45%) грамположительных аэробных бактерий: стрептококки, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и коагулазо-негативные стафилококки [18].

В исследовании Arko et al (2012) у 788 больных была проанализирована генитальная микрофлора и также было показано, что грамположительные микроорганизмы (альфа- и бета-гемолитические стрептококки, энтерококки, коагулазо-негативные и золотистые стафилококки) составляют более 40% всех выделенных микроорганизмов [6].

Для назначения терапии грамположительных инфекций важен не только вид выделенного микроорганизма, но и наличие или отсутствие резистентности. В первую очередь это касается стафилококков и энтерококков.

Золотистые стафилококки, или *Staphylococcus aureus*, относятся к ведущим возбудителям госпитальных инфекций. Известен ряд факторов их вирулентности: фактор адгезивности, гиалуронидаза, лейкоцидин, киназы, каталаза, гемолизин, энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока и др. [5]. *S.aureus* способны колонизировать кожу и слизистые, а также вызывать широкий круг заболеваний, включая жизнеугрожающие инфекции (раневые инфекции, пневмонии, сепсис, эндокардиты,

остеомиелиты и т.д.) [21].

У иммунокомпрометированных больных инфекции могут вызываться и низковирулентными коагулазо-негативными стафилококками [КНС], включая *S.epidermidis*, который лишен практически всех факторов вирулентности за исключением способности к адгезии [5].

Экстраординарную способность выживать и приспособляться к неблагоприятным условиям окружающей среды отражает развитие у них множественной лекарственной резистентности. Практическое значение имеет развитие резистентности к метициллину (оксациллину). Метициллинорезистентные *S.aureus* (MRSA) и КНС (MR-КНС) обладают множественной лекарственной резистентностью, в первую очередь ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины и др.).

В последние десятилетия отмечается прогрессивный рост метициллино-резистентных штаммов стафилококков во всем мире. За последние 15 лет количество MRSA увеличилось в 16 раз и превышает 60% в некоторых медицинских центрах США и Европы ([www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)). Кроме того, метициллинорезистентные стафилококки, рассматривавшиеся в течение многих лет исключительно в качестве госпитальных патогенов, в последнее время распространяются и вызывают инфекции во внебольничной среде [3].

В лечении MRSA и MR-КНС используются в первую очередь гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) и оксазолидиноны (линезолид). Также можно использовать новые антибиотики (даптомицин и некоторые другие), однако их место в лечении больных с инфекциями, вызванными метициллинорезистентными стафилококками, предстоит еще определить.

Энтерококки — грамположительные микроорганизмы, часть нормальной кишечной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. При нарушении их взаимосвязей с другими микроорганизмами энтерококки могут вызывать различные заболевания, включая эндокардиты, бактериемии, менингиты, раневые и мочевые инфекции, а также перитониты и интраабдоминальные абсцессы. Являясь условно-патогенными бактериями, энтерококки способны вызывать аутоинфицирование, а также экзогенное инфицирование [1].

Основными нозологическими формами, при которых высевают энтерококки, являются ИМП (при этом они часто выделяются в монокультуре) и РИ [2]. В последнем случае энтерококки нередко выделяются в ассоциации с другими патогенами, что иногда затрудняет определение их клинической значимости. Однако обнаружение у энтерококков факторов вирулентности, в частности цитолизина, фактора агрегации, желатиназы и других, способствовало пересмотру их патогенетической роли [5].

Абсолютное большинство (80%) энтерококковых инфекций в клинике вызываются *Enterococcus faecalis*, оставшиеся 20% — *E.faecium*.

Усиление роли энтерококков как нозокомиального патогена в значительной степени обусловлено множественной лекарственной резистентностью [23]. Энтерококки природно резистентны к широкому кругу антибиотиков, включая цефалоспорины, сульфаниламиды и низкие концентрации аминогликозидов.

Среди всего разнообразия бета-лактамовых антибиотиков только ограниченное число препаратов обладает энтерококковой активностью (бензилпенициллин, аминопенициллины, уреидопенициллины и карбапенемы).

Сравнительно низкая активность аминогликозидов в отношении энтерококков объясняется факультативно анаэробным характером метаболизма и недостаточной проницаемостью внешних структур микроорганизма. Однако под воздействием бета-лактамов проницаемость резко возрастает и аминогликозиды начинают проявлять бактерицидное действие при концентрациях, достижимых в сыворотке крови. В то же время на фоне высокой устойчивости к аминогликозидам синергизм и бактерицидный эффект не проявляются [5, 7].

Препаратами выбора, особенно в отношении резистентных штаммов энтерококков, становятся гликопептиды и оксазолидиноны. Однако в конце 80-х годов XX века в Европе были впервые зарегистрированы ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE), что было связано с широким использованием другого гликопептида — авопарцина — в птицеводстве.

В настоящее время описано шесть фенотипов энтерококков, устойчивых к гликопептидам. Наиболее широко распространены штаммы с фенотипами VanA (высокая резистентность к ванкомицину и тейкопланину) и VanB (вариабельная резистентность только к ванкомицину). В основном они распространены преимущественно среди *E. faecium*, но встречаются и среди *E. faecalis*.

Способствует распространению ванкомицин-устойчивых штаммов энтерококков использование ванкомицина в целях профилактики, не всегда рациональное его применение в терапии инфекционных осложнений, широкое использование цефалоспоринов III поколения, длительные сроки госпитализации пациентов и тяжелое течение заболевания [1].

По данным 2009 года, количество VRE колеблется от 0% (Норвегия) до 38% (Ирландия) ([www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)).

К сожалению, была обнаружена возможность передачи плазмиды, кодирующей детерминанту высокого уровня резистентности к ванкомицину, от энтерококков стафилококкам. Подобный феномен описали в 2002 году, когда у выделенных штаммов стафилококков был обнаружен ген VanA, характерный для VRE [5].

### Механизм действия и антибактериальный спектр ванкомицина и линезолида

Ванкомицин и линезолид — антибиотики, мишень которых — грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Ванкомицин — природный антибиотик из группы гликопептидов — оказывает бактерицидное действие

в отношении *Staphylococcus spp.* (включая пенициллина-зообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.* и бактериостатическое действие на *Enterococcus spp.* Ванкомицин блокирует синтез клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины (не конкурирует с ними за участки связывания). Прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновыми остатками субъединиц пептидогликана — основного компонента клеточной стенки, ванкомицин вызывает лизис бактериальной клетки. Наряду с РИ показаниями к применению ванкомицина являются сепсис, эндокардит, пневмонии, абсцессы легких, инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит), менингиты, инфекции кожи и мягких тканей, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, а также стафилококковый колит.

С конца 50-х годов XX века и до настоящего времени ванкомицин является «золотым» стандартом лечения различных инфекций, вызванных MRSA и MR-KHC.

Линезолид, появившийся на рынке в 2000 году, на сегодняшний день — единственный представитель класса оксазолидинонов. Он селективно подавляет синтез белка в бактериях за счет связывания с рибосомами и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S — важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая MRSA и MR-KHC, VRE и недавно появившиеся штаммы стафилококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину). К линезолиду также чувствительны отдельные грамотрицательные аэробные бактерии (*Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*), грамположительные и грамотрицательные анаэробные микроорганизмы *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.*, *Clostridium perfringens*, а также *Chlamydia pneumoniae*.

Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие, а в отношении пневмококков, *Bacteroides fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Показаниями к применению этого препарата, наряду с инфекциями кожи и мягких тканей (включая РИ), являются пневмонии (в т.ч. внебольничная и госпитальная) и энтерококковые инфекции (в т.ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*).

### Ванкомицин и линезолид в лечении раневых инфекций

Нозокомиальные раневые инфекции могут быть вызваны широким кругом микроорганизмов, однако *Staphylococcus aureus* встречается наиболее часто и составляет около 40% от всех возбудителей [24]. MRSA среди них составляет от 30 до 70% [30]. Долгое время стандартом терапии MRSA-ассоциированных РИ считался ванкомицин. В отличие от него линезолид имеет и внутривенную, и пероральную форму, что

сделало его удобным для продолжения терапии в амбулаторных условиях.

Один из первых анализов эффективности линезолида в сравнении с ванкомицином был проведен Stevens DL et al (2002) у смешанной группы больных ( $n=460$ ) с различными MRSA-инфекциями (пневмония, инфекции кожи и мягких тканей и мочевых путей). Достоверной разницы в полученных результатах отмечено не было. Лечебный эффект был достигнут в 73,2% и в 73,1% при использовании линезолида и ванкомицина соответственно, а микробиологический эффект — в 58,9% и 63,2% соответственно [26].

В рандомизированном контролируемом мультицентрическом исследовании, включавшем 1180 пациентов с осложненными поверхностными и глубокими РИ (флегмоны, абсцессы, инфицированные язвы, ожоги), было проведено сравнение клинической и микробиологической эффективности линезолида (592 больных) и ванкомицина (588 больных). Общая средняя длительность лечения до получения клинического эффекта была достоверно выше в группе линезолида, чем ванкомицина ( $11,8 \pm 4,9$  дня против  $10,9 \pm 5,3$  дня) ( $p=0,004$ ). Клиническая эффективность линезолида и ванкомицина составила 92,2% и 88,5% соответственно (разница статистически недостоверна,  $p=0,057$ ). В подгруппе, анализируемой по принципу «было намерение лечить», эффективность линезолида и ванкомицина составляла 75,3% и 70,2% соответственно (разница слабо достоверна,  $p=0,0496$ ). Излечение больных с MRSA-ассоциированной инфекцией было выше в группе линезолида и составило 88,6% против 66,9% в группе ванкомицина (разница достоверна,  $p<0,0001$ ) [30]. Однако при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными стафилококками (MSSA) или стрептококками, клиническая эффективность обоих режимов была одинакова [12].

Itani K.M. с соавт. (2009) при анализе осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, показали равную клиническую эффективность линезолида и ванкомицина ( $p=0,249$ ). Микробиологический эффект был несколько выше в группе линезолида к концу лечения ( $p<0,001$ ) и равным по окончании исследования ( $p=0,127$ ) [15].

Dodds TJ и Hawke CT (2009) оценили четыре исследования, включавших 439 больных с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными MRSA. Клинически и микробиологически линезолид был равноэффективен ванкомицину ( $p=0,05-0,32$ ) [10].

Мета-анализ пяти исследований, включавших наибольшее количество больных ( $n=2652$ ), представили Bounthavong M. и Hsu DI (2010). Смертность была одинакова в обеих группах больных (ОР=1,17). Однако эрадикация возбудителя чаще наблюдалась в группе линезолида (ОР=2,90). Клинически препараты не имели преимуществ друг перед другом [9].

Осложненные бактериемией РИ (раневой сепсис), вызванные стафилококками, также представляют

собой серьезную проблему. По данным Styers D. et al (2006,) золотистый стафилококк — наиболее частая причина бактериемии у стационарных пациентов (18,8%). Кроме золотистых стафилококков, причиной бактериемии также нередко становятся коагулазонегативные стафилококки, процент выделения которых при бактериемиях в стационаре достигает 12,7% [27]. Этот же автор отмечает растущее число MRSA среди возбудителей бактериемии. Так, с 1995 по 2001 год процент MRSA-бактериемий возрос с 22% до 57% [27].

Stevens D.L. et al (2002) исследовали эффективность линезолида и ванкомицина у 85 больных с бактериемией, вызванной MRSA. Источниками бактериемии были раневые инфекции, пневмонии, мочевые инфекции, интраабдоминальные инфекции. Клинический эффект был отмечен в 51,5% случаев в группе линезолида и в 46,9% в группе ванкомицина, а микробиологический эффект — в 60% против 70% соответственно (разница статистически недостоверна). При этом средняя длительность лечения была короче в группе ванкомицина (11,3 дня) по сравнению с группой линезолида (12,6 дней) [26].

Short AF et al (2005) провели объединенный анализ рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности линезолида и ванкомицина, включающих 144 пациента с бактериемиями, вызванными как MRSA, так и MSSA. Средняя длительность лечения также была незначительно выше в группе линезолида ( $12,1 \pm 6,5$  дня в группе линезолида против  $11,7 \pm 6,8$  дня в группе ванкомицина,  $p=0,666$ ). Общий клинический эффект был одинаков в обеих группах и составил 55% и 52% в группах линезолида и ванкомицина, а у больных с MRSA-бактериемией — 56% и 46% соответственно. Общая выживаемость в обеих группах больных составила 74%, а выживаемость больных с MRSA-бактериемией — 67% и 65% для групп линезолида и ванкомицина соответственно. Микробиологический эффект был несколько выше в группе ванкомицина (75%) против 69% в группе линезолида, хотя разница также была недостоверна [25].

### Побочные эффекты лечения

Weigelt J. с соавторами (2005) проанализировали частоту побочных эффектов у 1180 больных раневой инфекцией, получавших либо линезолид, либо ванкомицин. Частота побочных эффектов, приведших к отмене препаратов, составила 5,1% в группе линезолида и 5,8% — в группе ванкомицина (разница недостоверна). В группе ванкомицина наиболее часто встречались реакции со стороны кожи: сыпь, гиперемия, аллергии различной степени выраженности, в группе линезолида — диарея, тромбоцитопения. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея была отмечена в обеих группах (по одному случаю). Серьезные побочные эффекты встречались в двух и восьми случаях соответственно (разница статистически недостоверна) [30].

В другом исследовании среди побочных эффектов в основном были отмечены желудочно-кишечные расстройства. При этом диарея и тошнота встречались достоверно чаще в группе линезолида в сравнении с ванкомицином (10,8% против 4,1% и 9,6% против 4,5%). Почечная недостаточность, о риске развития которой при введении ванкомицина осведомлено большинство врачей, встречалась в группе линезолида в 3,7% случаев, в группе ванкомицина в 4,7% (разница недостоверна) [26]. Прерывалось лечение в 4,2% и 4,5% случаев соответственно.

### Заключение

Сегодня в онкогинекологии все шире применяются расширенные хирургические вмешательства. Так, расширенная экстирпация матки с придатками и расширенная вульвоэктомия составляют примерно 50% из них. Кроме того, растет число комбинированных операций, особенно при раке яичников. Подобные оперативные вмешательства сопряжены с более высоким риском развития послеоперационных осложнений, как хирургических, так и инфекционных.

Развитие РИ может усугублять и без того непростой этап послеоперационной реабилитации, изменять режимы комбинированного и комплексного лечения

(влиять на сроки начала лучевой и/или лекарственной терапии).

Стандартная антибиотикопрофилактика аминопенициллинами или цефалоспоридами I–II поколения и многие другие, используемые на практике антибиотики, не перекрывают резистентные микроорганизмы, включая MRSA, MR-KHC или VRE, в то время как своевременное назначение эффективной антибактериальной терапии позволяет значительно снизить летальность и улучшить качество жизни пациентов.

При развитии грамположительных РИ, вызванных метициллин-резистентными стафилококками, ванкомицин продолжает оставаться стандартом лечения.

Преимущества линезолида распространяются в основном на ванкомицин-резистентные энтерококки. Однако из-за высокой стоимости оригинального препарата использование линезолида было ограничено.

Недавно в России был зарегистрирован и в ближайшее время появится в продаже линезолид израильской компании «Тева» — Линезолид-Тева. Более низкая стоимость сравнительно с оригинальным продуктом позволяет расширить группу пациентов, нуждающихся в терапии линезолидом при инфекциях, вызванных ванкомицин-резистентными грамположительными микроорганизмами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. М., 2007.
2. Гучев И.А. Современные препараты в лечении инфекций, вызванных оксациллиноустойчивыми стафилококками и энтерококками // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 7. № 2. С. 43–55.
3. Дехнич А. Терапия нозокомиальных стафилококковых инфекций в России — время менять стереотипы // Врач. 2010. № 10. С. 18–22.
4. Нуммаев Б.Г. Профилактика и лечение послеоперационных инфекций после расширенных операций у онкогинекологических больных // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2002.
5. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 5. № 2. С. 3–15.
6. Arko D., Dovnik A., Fokter N, Takac I. The role of genital pathogens in morbidity following diathermy loop excision of the transformation zone of the uterine cervix // Intern J Gynecol Obstet (2012), doi: 10.1016/j.jgo.2011.11.015.
7. Birgand D. Glycopeptide resistant enterococci: What's the problem? // Current Anesthesia & Critical Care. 2009;V.20: 248–250.
8. Bouma J, Dankert J. Infection after radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: prevention of infection with a two-dose peri-operative antibiotic prophylaxis. *Int J Gynecol Cancer*. 1993; 3:94–102.
9. Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis // *Curr Med Res Opin*. 2010, 26 (2): 407–21.
10. Dodds T.J, Hawke C.I. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis) // *ANZ J Surg*. 2009. 79 (9): 629–35.
11. Gadducci A., Cosio S., Spirito N., Genazzani A.R. The perioperative management of patients with gynecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge // *Clin Rev Oncol/Hematol*. 2010; V 73: 126–140.
12. Gluck T. Linezolid vs. vancomycin for soft-tissue infections // *J Watch Infect Dis*. 2005; 8: 6 ([www.infectious-diseases.jwatch.org/cgi/content/full/2005/708/6](http://www.infectious-diseases.jwatch.org/cgi/content/full/2005/708/6)).
13. Hemsell D.L., Johnson E.R., Hemsell P.G. et al. Cefazolin is inferior to cefotetan as single-dose prophylaxis for women undergoing elective total abdominal hysterectomy. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:677–84.
14. Henretta M.S., Scalici J.M., Engelhard C.L., Duska L.R. The revolving door: Hospital readmissions of gynecologic oncology patients // *Gynecol Oncol*. 2011; V 122: 479–483.
15. Hysterectomy. National Women's Health Network Web site/ Available at: [www.nwhn.org/content/index.php?pid=133](http://www.nwhn.org/content/index.php?pid=133)

16. Itani K.M., Dryden M.S., Bhattacharyya H. et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Am J Surg*. 2010, 199 (6): 804–16
17. Janknegt R., Schepers J.P., Haest J.W. et al. Antimicrobial prophylaxis in hysterectomies: a double-blind, randomized, comparative study of a single dose of piperacillin (2g) versus a single dose of amoxicillin-clavulanic acid (2.2g). *Infection*. 1993; 21: 214–219.
18. Lofgren M., Sundstro I., Poromaa M. et al. Postoperative infections and antibiotic prophylaxis for hysterectomy in Sweden: a study by the Swedish National Register for gynecologic surgery // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 1202–1207.
19. Molina-Cabrillana J., Valle Morales L., Hernandez-Vera J. et al. Surveillance and risk-factors on hysterectomy wound infection rate in Gran Canaria, Spain // *Eur J Obstet & Gynecol and Reproduct Biol*. 2008; V 136: 232–238.
20. Nugent E.K., Hoff J.T., Gao F. et al. Wound complications after gynecologic cancer surgery // *Gynecol Oncol*. 2011; № 121: 347–352.
21. Perencevich E.N., Sands K.E., Cosgrove S.E. et al. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge // *Emerg Infect Dis*. 2003; V9 (2):196–203.
22. Que Y.-A., Morellion P. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal toxic shock). Chapter 195. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7-th edition. Eds: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Churchill Livingstone/Elsevier. 2010. P. 2543–78.
23. Rebman T., Greene L.R. Preventing catheter-associated urinary tract infections: An executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc, Elimination guide // *Am J Infect Control*. 2010; 38:644–646.
24. Reik R., Tenover F.C., Klein E., McDonald L.C. The burden of vancomycin-resistant enterococcal infections in US hospitals, 2003 to 2004 // *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008; V62: 81–85.
25. SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000, 43 :303–309.
26. Shorr A.F., Kunkel M.J., Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomized studies // *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 923–929.
27. Stevens D.L., Herr D., Lampiris H. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections // *Clin Infect Dis*. 2002; 34:1481–1490.
28. Styers D., Sheehan D.J., Hogan P., Sahn D.F. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006; 5:2.
29. Wagenlehner F.M.E. Niemetz A.H., Weidner W., Naber K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropatogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994–2005 // *Intern J Antimicrob Agents*. 2008; V31S: S25–34
30. Wechter M.E., Pearlman M.D Hartmann K.E. Reclosure of the disrupted laparotomy wound: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2005; 106 (2):376–83.
31. Weigelt J., Itani K., Stevens D. et al Linezolid versus vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections // *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; V.49, N 6: 2260–2266.
32. Yerushalmy A., Reches A., Lessing J.B. et al. Characteristics of microorganisms cultured from infected wounds post-hysterectomy // *Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol*. 2008; V.141: 169–172.