

# Резистентность возбудителей раневой инфекции при синдроме диабетической стопы к антибиотикам

О.В. Удовиченко<sup>2</sup>, Н.И. Почкина<sup>3</sup>, Е.В. Бублик<sup>2</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий,

<sup>2</sup>Эндокринологический центр Юго-Западного Административного округа,

<sup>3</sup>Бактериологическая лаборатория ЦКБ РАН, Москва

**Н**адежное подавление раневой инфекции – одно из важных условий заживления раны при синдроме диабетической стопы (СДС). Наличие инфицированной раны или высокий риск ее инфицирования (ишемические некрозы, длительно существующие язвы, большие размеры раны) являются основными показаниями к проведению антибиотикотерапии. У больных с сахарным диабетом (СД), учитывая ослабление иммунной системы, основанием для применения антибиотиков являются не только системные, но и местные признаки раневой инфекции. На практике необходимость в антибиотикотерапии имеется примерно у 50% больных с СДС. Однако при ишемической форме СДС антибиотикотерапия требуется 90–100% больных. Это связано с тем, что на фоне ишемии риск развития раневой инфекции высок, ее проявления стерты, а прогрессирование – быстрое. Местные антисептики в силу недостаточного проникновения в глубину детрита не являются адекватной заменой антибиотиков. К сожалению, применение антибиотиков далеко не всегда обеспечивает подавление инфекции и заживление раны. Наряду с ошибками в ведении больных (неправильное применение антибиотиков, отсутствие других компонентов лечения – разгрузки стопы, компенсации углеводного обмена) причиной неэффективности лечения часто является резистентность микроорганизмов к антибиотикам, широко распространенная в последние годы.

Механизмы устойчивости к антибиотикам различны у разных классов микроорганизмов. Резистентность рода *Pseudomonas* чаще всего связана с активным выведением антибиотиков из микробной клетки (эффект помпы) транспортными белками, локализованными в цитоплазматической мембране микроорганизма. У грамотрицательных бактерий резистентность к антибактериальным препаратам связана с нарушением проницаемости внешней мембраны микробной клетки (утрата пориновых белков) и продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), гидролизующих бета-лактамно кольцо пенициллинов и цефалоспоринов [1]. Для стафилококков характерна выработка бета-лактамаз (в том числе расширенного спектра), а также появление пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) со сниженной афинностью к бета-лактамам. Решение проблемы резистентности стало возможным в результате создания ингибиторов бета-лак-

тамаз (клавулановой кислоты, сульбактама, тазобактама). Перечисленные соединения подавляют активность бета-лактамаз класса А, но БЛРС (бета-лактамазы классов В и С) могут быть устойчивы к ним [2]. В этих случаях требуется применение других групп антибиотиков.

При изучении стафилококков была обнаружена форма резистентности, определяемая плазмидным геном. Этот ген делает стафилококи устойчивыми к метициллину (оксациллину) и одновременно – ко всем пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам (тиенаму, меропенему). Устойчивость к оксациллину отражает наличие у стафилококка измененного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а, опосредующего устойчивость этих микроорганизмов ко всем бета-лактамам антибиотикам [1, 3, 4]. Для обозначения этого свойства используется термин «метициллинорезистентность». Все устойчивые к оксациллину *Staphylococcus spp* обозначают как MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) или MRSS (methicillin-resistant *Staphylococcus spp*). Среди этих стафилококков высока также частота устойчивости к многим другим антибиотикам. Так, хотя около 50% штаммов *in vitro* чувствительны к ципрофлоксацину, в клинических условиях этот препарат малоэффективен против данного микроорганизма [5, 6], пусть даже он фигурирует в некоторых рекомендациях [4]. Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), не поддающийся действию большинства современных антибиотиков, представляет серьезную угрозу. При обнаружении этого микроорганизма вместо малоэффективной смены препаратов необходимо сразу назначать ванкомицин или линезолид (зивокс), фузидин, рифампицин.

Применения рифампицина в отсутствие туберкулеза следует по возможности избегать, так как он способствует селекции микроорганизмов (в том числе возбудителя туберкулеза), резистентных к нему [2, 7]. Рифампицин следует применять только в составе комбинации антибиотиков [8], так как риск развития резистентности особенно велик при монотерапии рифампицином или комбинации с препаратом, к которому возбудитель инфекции (например, MRSA) уже выработал резистентность [9]. Оправданной является комбинация с фузидином (в случае чувствительности к нему выделенного MRSA), поскольку у последнего также высока вероятность развития резистентности при монотерапии [11].

По сравнению с золотистым стафилококком (*St. aureus*), коагулазонегативные стафилококки (CNS) – *St. epidermidis*, *St. saprophyticus* и др. – обладают меньшей вирулентностью, но тоже могут быть возбудителями раневой инфекции при СД. У этой группы микроорганизмов также встречается плазмидно-обусловленная метициллино-резистентность [4, 12], и MR-CNS требуют тех же подходов при выборе антибиотиков, что и MRSA. Распространенность резистентных штаммов микроорганизмов в каждом регионе зависит от частоты необоснованного назначения антибиотиков и возрастает в последние годы. Например, если в Великобритании в 1998 г. MRSA обнаруживался в ранах у 15,2% больных с СДС, то в 2001 г. – уже у 30,2%. При этом доля MRSA среди стафилококков составляла 42% [13]. По данным [14], доля MRSA среди *St. aureus* достигает 40% в отделениях реанимации, 32% в общих отделениях и 15% среди внебольничных инфекций; при этом для MR *St. epidermidis* эти показатели составляют 80, 40 и 36% соответственно.

В России, согласно нормативной документации [3], в бактериологических лабораториях вместо метициллина применяется оксациллин – родственный антибиотик с менее жесткими требованиями к условиям хранения. По сути, термины «метициллинорезистентный» и «оксациллинорезистентный» стафилококк – синонимы.

Необходимо понимать, почему иногда в результатах антибиотикограммы лаборатория сообщает об устойчивости стафилококка к метициллину, но его чувствительности к цефалоспорином или пенициллинам (что невозможно, исходя из природы резистентности MRSA). Это связано с существованием гетерогенных популяций стафилококков [11], в которых часть микробов несет в себе плазмидный ген устойчивости, а часть – нет (т. е. в одной популяции сосуществуют MRSA и MSSA). Применение цефалоспоринов или пенициллинов в такой популяции приведет к выживанию метициллинорезистентной ее части. Поэтому нужно выбирать препараты, действительно эффективные против MRSA. Существует также «ложная» резистентность стафилококков к оксациллину (за счет гиперпродукции бета-лактамаз). Одним из методов ее исключения является одновременное определение чувствительности к ингибиторзащищенным пенициллинам (амоксиклаву) [11], которые действуют в данном случае, хотя и неэффективны против истинного MRSA.

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является снижение аффинности к комплексу ДНК-фермент. Это происходит в результате спонтанных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в полипептидных цепях ДНК-гиразы или топоизомеразы IV. В связи с наличием у хинолонов двух мишеней действия (ДНК-гираза и топоизомеразы IV) устойчивость к ним формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью, антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента (вторичной мишени). Если воздействие хинолонов на микроорганизм продол-

жается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, дальнейшее повышение МПК. Известно, что у многих микроорганизмов резистентность оказывается перекрестной ко всем препаратам этой группы, но к «новым» фторхинолонам [моксифлоксацин (авелокс), левофлоксацин (таваник)] она выражена меньше и вырабатывается медленнее [6, 15, 16]. Это связано с одинаковым сродством препаратов к обеим мишеням действия и одновременным подавлением обоих ферментов. Штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину и офлоксацину, как правило, сохраняют чувствительность к «новым» фторхинолонам – моксифлоксацину (авелокс), левофлоксацину (таваник) [2].

Высокая изменчивость и быстрое развитие резистентности к применяемым антибиотикам характерны для синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). Поэтому для успешной элиминации этого возбудителя необходимо соблюдение следующих условий [5, 17]: применяются только комбинации (не менее двух) антибиотиков в максимальных терапевтических дозах и с подтвержденным *in vitro* действием на выделенный штамм. В противном случае элиминации микроорганизма не произойдет, а выжившая популяция возбудителя станет устойчивой к применявшимся препаратам.

Часть микроорганизмов обладает природной резистентностью к антибиотикам. Так, все энтерококки (подгруппа стрептококков) нечувствительны к цефалоспорином и аминогликозидам, поэтому эти препараты бессмысленно применять против данных микроорганизмов [18].

Для правильной трактовки данных бактериологического анализа необходимо понимать протокол определения антибиотикограммы. Грамотрицательные микроорганизмы не тестируются на чувствительность к антибиотикам, действующим только на грамположительные бактерии – ванкомицин, клиндамицин, линкомицин, фузидин и др. Стафилококки практически всегда продуцируют бета-лактамазы, поэтому их тестируют на оксациллин (метициллин), который устойчив к действию бета-лактамаз, и не тестируют на другие пенициллины и цефалоспорины. Против метициллинчувствительных штаммов можно применять ингибиторзащищенные пенициллины или цефалоспорины III поколения. Против MRSA и MR-CNS бесполезно применять все пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы, поэтому на чувствительность к указанным группам препаратов стафилококки не тестируются.

В выборе антибиотика с учетом антибиотикограммы помогает знание ряда закономерностей перекрестной чувствительности микроорганизмов. Так, чувствительность стафилококков к левофлоксацину (таваник) и моксифлоксацину (авелокс) совпадает [19] (поэтому нет нужды тестировать их на оба этих препарата). У этих микроорганизмов также наблюдается частичная перекрестная резистентность к антибиотикам группы макролидов и линкозамидов: резистентность к клиндамицину всегда означает резистентность к эритромицину, но не наоборот

(штаммы, резистентные к эритромицину, могут быть чувствительны к клиндамицину) [10].

На результаты анализа влияет техника забора материала и методы его транспортировки в лабораторию. Мазок с поверхности некротических тканей может содержать сапрофитные микроорганизмы. Оптимально использование для анализа биоптата ткани, но возможен также забор гнойного экссудата, в крайнем случае – мазок с очищенного дна раны [18]. Транспортировка мазка в лабораторию в сухой стерильной пробирке с ватным тампоном приводит к гибели микроорганизмов; для этого должны использоваться коммерческие транспортные питательные среды. Хотя эти среды допускают хранение материала в течение нескольких суток, точность анализа максимальна при более быстрой доставке образца.

В международной практике основной средой, используемой для оценки антибиотикочувствительности, является среда Mueller Hinton. Критерии чувствительности микроорганизмов разработаны именно для этой среды. При использовании отечественных питательных сред (среда АГВ) надежность результатов снижается.

Критерии отбора пациентов, у которых производится анализ, влияют на результаты публикуемых исследований. Понятно, что соотношение высоко- и низковирулентных микроорганизмов будет различным в случае взятия микрофлоры у всех пациентов с трофическими язвами (научное исследование) или лишь у тех, кому планируется антибиотикотерапия ввиду признаков раневой инфекции (обычная клиническая практика). Более высокая частота резистентных штаммов возможна при включении в анализ большой доли пациентов с выраженной раневой инфекцией, с ранее проведенными (и неэффективными) курсами антибиотикотерапии.

В большинстве случаев лаборатории производят культивирование лишь аэробных микроорганизмов. Выделение анаэробов дает ценную дополнительную информацию, но требует дополнительных расходов. Однако известно, что анаэробы составляют от 5 до 15% возбудителей раневой инфекции при СДС.

## Материалы и методы исследования

Проанализированы данные микробиологического исследования материала из ран при СДС, выполненные в кабинете «Диабетическая стопа» Юго-Западного округа г. Москвы с апреля 2005 по март 2006 г. (всего 50 пациентов, 57 культур аэробных микроорганизмов). Показаниями к посеву из раны служили признаки раневой инфекции, являющиеся основанием для начала антибиотикотерапии. Материал для анализа получали с помощью забора гнойного экссудата, при невозможности – путем мазка с очищенного дна раны. Транспортировка в лабораторию производилась в транспортных средах Amies Sorap (Италия). Культивировали посеvy на 5% кровяном агаре 18 ч при 37°C с последующим накоплением чистой культуры и ее биохимической идентификации на

полуавтоматическом анализаторе Bio Merieux (Франция). Одновременно с идентификацией микроорганизма проводилось исследование антибиотикорезистентности на стрипах АТВ на том же полуавтоматическом анализаторе. Выбор стрипа АТВ зависел от рода выделенного микроорганизма в соответствии с протоколом лаборатории. Так, стафилококки тестировались на чувствительность к пенициллину, оксациллину, фторхинолонам II поколения, левофлоксацину, тетрациклинам, рифампицину, фузидину, ванкомицину, тейкопланину, эритромицину, клиндамицину, гентамицину, миноциклину. Для исключения «ложной» метициллинорезистентности (за счет гиперпродукции бета-лактамаз) применялся тест с нитроцефином. Бактерии кишечной группы тестировались на амюксиклав, такирцилин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефуроксим, цефтазидим, цефепим, цефокситим, цiproфлорксацин, тобрамицин, имепенем, меропенем, гентамицин, амикацин, ко-тримоксазол.

Для большинства антибиотиков разработаны критерии, по которым микроорганизм считается чувствительным, «умеренно устойчивым» (или имеющим промежуточную чувствительность) и устойчивым. Умеренная устойчивость может быть преодолена увеличением дозы антибиотика, но в клинических условиях от данного антибиотика не следует ожидать надежного действия. Поэтому при анализе данных промежуточная чувствительность и устойчивость были объединены.

## Результаты и их обсуждение

Среди патогенов преобладали (рис. 1) грам-положительные микроорганизмы (72%), которые были представлены преимущественно стафилококками: *St. aureus* – 47%, другие (коагулазо-негативные) стафилококки – 23%. Среди грам-негативных бактерий (всего 28%) преобладали представители кишечной группы (12%) – *Proteus*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* и др., а также неферментирующие бактерии (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) – 14%. У 5 пациентов (9%) выявлена *Pseudomonas aeruginosa*.

Среди выделенных микроорганизмов наблюдалась чувствительность в среднем к 67% примененных антибиотиков. Этот показатель колебался от 14% (некоторые стафилококки) до 100%. Однако в клинических условиях число антибиотиков, к которым чувствителен каждый микроорганизм, будет несколько меньше (в силу природной резистентности к ряду препаратов).

Некоторые антибиотики действовали на подавляющее большинство микроорганизмов. Этот показатель составил для цефалоспоринов III поколения 67%, цефепима – 67%, амикацина – 76%, гентамицина – 81%, левофлоксацина – 70%, тикарцилина/клавуланата – 87%, пиперациллина/тазобактама – 100%, имепенема – 93%, меропенема – 100%, ванкомицина – 98%, рифампицина – 89%, фузидина – 79%. Он был существенно ниже для цiproфлорксацина (58%), цефалоспоринов I–II поколения (55%), тетрациклинов (50%), клиндамицина

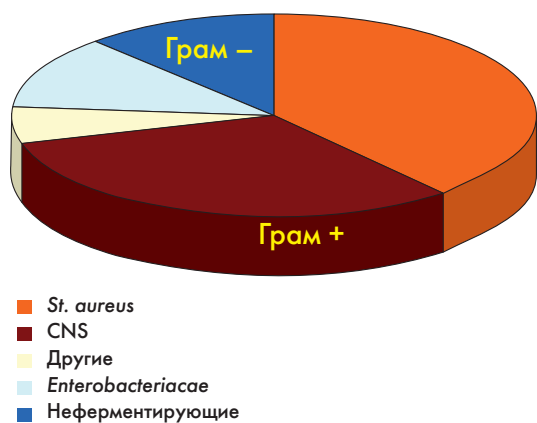


Рис. 1. Соотношение различных групп микроорганизмов среди выделенных культур

(54%). Однако оценка этих результатов требует осторожности, так как чувствительность к перечисленным антибиотикам определялась не во всех культурах (согласно протоколам лаборатории). Например, стафилококки не тестируются на чувствительность к цефалоспорином и большинству пенициллинов.

Распространенность метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA) оказалась крайне высокой (62% от *S. aureus*). MR-CNS встречались реже: 29% от всех коагулазо-негативных стафилококков. Доля метициллинорезистентных стафилококков (MRSA+MRCNS) среди всех возбудителей составила 35%. Промежуточная чувствительность к метициллину не встречалась. Один из 26 золотистых стафилококков (3,8%) был резистентен к ванкомицину. В целом стафилококки были чувствительны к ципрофлоксацину (фторхинолонам II поколения) в 61%, к левофлоксацину в 70%, к клиндамицину в 53%, гентамицину в 84%, эритромицину в 38%, тетрациклином в 48% случаев. На сегодняшний день еще сохраняется высокая чувствительность стафилококков к антибиотикам резерва – ванкомицину (98%), рифампицину (89%), фузидину (79%). Резистентность к пенициллину встречалась у 89% всех стафилококков. У 50% она была обусловлена метициллинорезистентностью (MRSA или MR-CNS), у остальных штаммов – продукцией бета-лактамаз.

Грам-отрицательные микроорганизмы (бактерии кишечной группы) были выявлены у 7 пациентов. В целом резистентность не была характерна для этой группы: чувствительность ко всем примененным антибиотикам (включая цефалоспорины II и III поколения, ципрофлоксацин, тобрамицин, гентамицин, амикацин) превысила 70%, а к имепенему, меропенему и пиперациллину/тазобактаму составила 100%.

Неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* – всего 8 культур) были чувствительны к ципрофлоксацину в 43%, цефтазидиму в 50%, цефепиму в 50%, имепенему в 88% (1 случай пограничной чувствительности), меропенему в 100%, тикарциллину/клавула-

нату в 88%, пиперациллину/тазобактаму (тазоцину) в 100%, гентамицину в 75%, амикацину в 63%, тобрамицину – в 63% случаев. Однако из-за малого числа культур энтеробактерий и неферментирующих микроорганизмов данные об их чувствительности к антибиотикам следует оценивать с осторожностью.

В нашем исследовании, как и в других российских и зарубежных работах последнего времени, грам-положительные микроорганизмы (в первую очередь стафилококки) составили большинство выделенных при СДС микробов. Это следует учитывать при назначении эмпирической антибиотикотерапии. Такая картина микрофлоры делает препаратами первого ряда антибиотика, эффективные против стафилококков – амоксицилин, устойчивые к действию бета-лактамаз пенициллины (такие, как клоксациллин), цефалоспорины, фторхинолоны и клиндамицин. Однако резистентность к последним двум группам оказалась достаточно частой (вероятно, в силу их широкого использования).

Характер микрофлоры зависит и от глубины язвенного процесса. В нашей работе исследовались амбулаторные пациенты, большинство из которых имели язвы I–II степени по классификации Wagner. При таких язвах преобладают грам-положительные кокки, а при более тяжелом поражении (инфекция глубоких тканей, гангрена) возрастает доля грам-отрицательных бактерий и анаэробов; увеличивается и среднее число патогенов, выделяемых от одного пациента.

Результаты исследований микрофлоры и количество выявляемых резистентных микроорганизмов сильно зависят от критериев отбора пациентов для микробиологического исследования. В нашей работе анализировались результаты бактериологических исследований, выполняемых в рутинной практике. Эти анализы выполнялись исключительно у пациентов, состояние которых требовало антибиотикотерапии, и в первую очередь – у «проблемных» больных с тяжелой или резистентной к проводившейся ранее антибиотикотерапии раневой инфекцией. В исследовании, в котором проводился бы бактериологический анализ отделяемого язвенных дефектов у всех пациентов, распространенность резистентных штаммов, вероятно, оказалась бы ниже.

Особого внимания требует высокая частота метициллинорезистентных штаммов, которую можно объяснить значительным количеством госпитализаций и курсов антибиотиков в анамнезе у больных с СДС. У пациентов с MRSA и MR-CNS эмпирическая антибиотикотерапия практически всегда оказывается неэффективной, что требует применение препаратов резерва. Наиболее эффективны в данном случае ванкомицин и линезолид (зивокс), но необходимость внутривенного введения 2 раза в сутки для первого препарата и высокая стоимость второго ограничивают их применение в амбулаторной практике. Более доступны рифампицин и фузидин. Однако в связи с риском появления резистентных к этим антибиотикам штаммов MRSA в ближайшее время их следует

рассматривать исключительно как антибиотики резерва и назначать только при бактериологическом подтверждении метициллинорезистентности стафилококка.

Необходимо помнить о потенциальной нефротоксичности аминогликозиновых антибиотиков (гентамицина и амикацина). У значительной части пациентов с СДС имеет место диабетическая нефропатия (часто не диагностируемая в амбулаторных условиях), и применение аминогликозидов способно спровоцировать необратимое поражение почек. Поэтому данные препараты, несмотря на небольшое число резистентных к ним штаммов, могут применяться при СДС лишь в редких случаях. Не исключено, что малая распространенность резистентных штаммов вызвана именно редким применением этой группы препаратов.

Результаты данного и других исследований позволяют констатировать, что резистентность к антибиотикам среди возбудителей раневой инфекции при СДС встречается, к сожалению, крайне часто. Эта ситуация требует неотложных (и, вероятно, специально организованных) мер по изменению политики применения антибиотиков. Рекомендуется работа в двух основных направлениях [20]. Первое – профилактика возникновения резистентных штаммов: ограничение бесконтрольного применения антибиотиков пациентами и неадекватных курсов антибиотиков (слишком коротких или низкодозовых), эпидемиологические программы, предотвращающие внутрибольничное распространение резистентной микрофлоры. Второй подход – устранение уже имеющихся проблем. Так, предложена концепция «антибиотиков-чистильщиков» (препаратов

с малой частотой резистентных штаммов и свойством медленного развития резистентности микрофлоры). Введение таких препаратов в формуляры отделений «Диабетическая стопа» позволяет элиминировать резистентные штаммы и уменьшить их циркуляцию среди пациентов. С этой целью предлагаются как замены внутри одного класса антибиотиков (ципрофлоксацин на левофлоксацин / моксифлоксацин, гентамицин на амикацин, тетрациклин на доксициклин, имепенем на меропенем), так и применение резервных антибиотиков (например, эффективных против MRSA или *Pseudomonas aeruginosa*), для чего необходимы своевременные бактериологические исследования.

## Выводы

1. Высокая распространенность устойчивой к антибиотикам микрофлоры делает эмпирическую антибиотикотерапию во многих случаях неэффективной и требует проведения качественного бактериологического исследования.
2. Регулярный анализ результатов бактериологических исследований силами медицинского учреждения (подобный проведенному исследованию) выявляет типичные микроорганизмы (что повышает успешность эмпирической терапии) и позволяет оценить истинное состояние проблемы антибиотикорезистентности.
3. Ситуация с высокой распространенностью резистентных штаммов может быть исправлена путем совместных действий различных медицинских учреждений, где проводится лечение синдрома диабетической стопы.

## Литература

1. Яковлев В.П., Яковлев С.В. / Клинико-лабораторное обоснование назначения цефоперазон/сульбактама больным с тяжелыми госпитальными инфекциями. / Инфекции и антимикробная терапия, 2002, №5, том 4, с. 100-104.
2. Сидоренко С.В., Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Лукин И.Н., Грудина С.А. / Практические аспекты современной клинической микробиологии. Москва, 2004, с.111-124,125-129.
3. Дехнич А.В. / Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга. Методическое пособие. / Москва, 1998.
4. Шишло И.Ф. / Особенности антимикробной терапии нозокомиальных стафилококковых инфекций. / «Рецепт», 2003, №5, том 31, с. 72-74.
5. Яковлев С.В. / Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора режима антибактериальной терапии в хирургии. / Consilium Medicum, 2001, Экстра-выпуск, с. 11-13.
6. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Дьяков В.В., Гумин Л.М. / Современные тенденции в лечении острого пиелонефрита у женщин. / Фарматека, 2004, №16, с. 34-38.
7. Morris A.B., Brown R.B., Sands M. / Use of rifampin in nonstaphylococcal, nonmycobacterial disease. / Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan 1993; v. 37, p. 1-7.
8. Steffee CH, Morrell RM, Wasilaukas BL. / Clinical use of rifampicin during routine reporting of rifampicin susceptibilities: a lesson in selective reporting of antimicrobial susceptibility data. / J. Antimicrob. Chemotherapy, Oct 1997; v. 40, p. 595 - 598.
9. Senneville E, Le Pogam M., Valette M, Cazaubiel M, et al. / Must bone biopsy (BB) be performed in diabetic patients before treating osteomyelitis of the foot with a Rifampin(Rif)-Levofloxacin(Lev) combination (RLC)? / Materials of the 4th International Symposium on the Diabetic Foot (22-24 May, 2003, Noordwijkerhout, the Netherlands), O4, p. 24.
10. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. / Антибактериальная химиотерапия. Москва, 2001. с.130-135,148.
11. Бреговский В.Б., Залевская А.Г., Зайцев А.А., Карпов О.И., Карпова И.А. Цветкова Т.Л. / Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. / Москва - Санкт-Петербург: «Диля», 2004.
12. Tomasz A, Nachman S, Leaf H. / Stable classes of phenotypic expression of methicillin resistant clinical isolates of staphylococci. / Antimicrob. Agents Chemoter., 1991, v. 163, p. 514-523.
13. Dang C., Prasad Y., Boulton A. et al. / Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsening problem. / Abstractbook of the 3rd EASD Diabetic Foot Study Group Meeting (Balatonfured, Hungary, 2002), p. 127.
14. Archibald L, Phillips L, Monnet D et al. / Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit / Clin Infect Dis, 1997, v. 24, p. 211-215.
15. Зайцев А.А., Карпов О.И. / Перспективы использования моксифлоксацина при тяжелых инфекциях / Фарматека, 2004, №16, с. 8-11.
16. Jones M, Staples A, Critchley I, et al. / Benchmarking the in vitro activity of moxifloxacin against recent isolates of S. pneumoniae, M. catarrhalis and H. influenzae. A European multicentre study. / Diagn. Microb. Infect. Dis., 2000, v. 37, p. 203-211.
17. Micek S. T., Lloyd A.E., Ritchie D. J., Reichley R. M., et al. / Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment/ Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Apr 2005; v. 49, p. 1306-1311.
18. Lipsky B. / Infectious problems of the foot in diabetic patients. / In: The Diabetic Foot, 6th edition. Mosby, 2001., p.467-480.
19. Яковлев В.П., Яковлев С.В. /Т.II Рациональная антимикробная фармакотерапия, Москва, 2003,с.134-140.
20. Cunha B.A./ Antibiotic resistance: a historical perspective / Seminars in respiratory and critical care medicine, 2000, vol. 21, p. 3-8.