

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ОКУЛИЧ В.К., ФЕДЯНИН С.Д., ПЛОТНИКОВ Ф.В., БУЛАВКИН В.П., КОВАЛЕНКО А.А.,
ЗУБАРЕВА И.В., МАЦКЕВИЧ Е.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Бактериологическими методами в период с 1997 по 2004 год и в 2008 году обследовано 167 и 258 пациентов, соответственно, с гнойно-некротическими формами диабетической стопы на фоне сахарного диабета 1 (СД 1) и 2 типов (СД 2). Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression, методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде, а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)». Подтверждена ведущая роль стафилококков, энтеробактерий, псевдомонад в этиологической структуре гнойно-некротических форм диабетической стопы. На основании данных об этиологической структуре, динамике пейзажа микробной флоры и чувствительности к антибиотикам разработана схема эмпирической антибиотикотерапии данной хирургической патологии.

Ключевые слова: антибиотик, антибиотикорезистентность, диабетическая стопа.

Abstract. We examined 425 patients with pyonecrotic forms of diabetic foot in the bacteriological laboratory. Microorganisms strains were identified with the help of commercial biochemical test-systems ATB Expression. Sensitivity of microorganisms to antibiotics was studied with the help of ATB Expression biochemical analyzer, with standard disks method, serial dilution method and by means of original test-systems «AB-STAPH», «AB-PSEU», «AB-GRAM(-)» and «AB-ENTER». The leading role of staphylococci, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* in the ethiology structure of pyonecrotic forms of diabetic foot was proved. We developed the empiric antibiotic therapy scheme of the studied disease, based on ethiology structure data, dynamics of microflora and strains sensitivity to antibiotics.

Лечение гнойно-некротических форм диабетической стопы (ГНФДС) остается сложной задачей [1-4]. Острые гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, прежде всего нижних конечностей, являются частыми спутниками сахарного ди-

абета, что существенно отягощает течение заболевания и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений. Появление гнойных очагов приводит к катастрофическому нарастанию гипергликемии, глюкозурии, кетоацидоза [5, 6]. В настоящее время проблемы, связанные с диабетической стопой, остаются наиболее частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей, лишения трудоспособности, что требует больших матери-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. моб.: 8 (029) 591-21-70 - Плотников Ф.В.

альных затрат для лечения и реабилитации этой группы пациентов [7-9]. Основной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности больных СД является инфекционное поражение нижних конечностей [10]. Инфекция - обычное осложнение формирующихся язв или ран на стопе [11]. В условиях нарушенного кровотока инфекция существенно ухудшает прогноз вероятности сохранения конечности или даже самой жизни [12-14]. Инфекционный процесс способствует тромбозу уже измененных артерий вследствие атеросклероза, что приводит к прогрессированию ишемии и развитию гангрены [15, 16]. Антибактериальная терапия является одним из важных звеньев комплексного лечения больных с этой патологией. В связи с этим одной из наиболее сложных задач хирурга при лечении больных с ГНФДС представляется проведение адекватной антибактериальной терапии на фоне комплексного консервативного и хирургического лечения [17-19].

Больные сахарным диабетом обладают повышенной чувствительностью к грибковой, вирусной и бактериальной инфекции, которые у данной категории пациентов характеризуются неблагоприятным течением [20]. По мнению ряда авторов, в качестве этиологических агентов инфекционных процессов, протекающих в 33% случаев с таким осложнением, как остеомиелит [11], выступает смешанная флора, среди которой преобладает золотистый стафилококк [21]. В роли возбудителей могут выступать коагулазоотрицательные стафилококки (*KOC*) и представители семейства *Enterobacteriaceae* [22]. Грамотрицательные микроорганизмы чаще встречаются в ассоциациях (68,4%) и в максимальном количестве определяются в течение первой недели госпитализации. Синегнойная палочка выявляется в 3,7% посевов, преимущественно к пятой неделе пребывания больных в стационаре [23].

По мнению других авторов, инфекционный процесс при синдроме диабетической стопы протекает с участием смешанной аэробно-анаэробной флоры, включающей *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *Streptococcus spp.*, представителей энтеробак-

терий и анаэробных микроорганизмов - бактероидов, фузобактерий, пептококков, пептострептококков [22, 24, 25].

В последнее время в этиологической структуре гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений непрерывно возрастает доля инфекций, вызванных метициллин- (оксациллин)- резистентными штаммами стафилококков (*MRSA*), которые имеют значительное распространение, в том числе и во внебольничной среде. Эффективным препаратом в лечении *MRSA* является линезолид, к которому также чувствительны пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки [26].

Микрофлора, как правило, включает от 2 до 6 аэробных и/или анаэробных микроорганизмов, а частота выделения анаэробной инфекции, по различным данным, колеблется от 7,8-29% до 95-98% [18, 24, 27]. Доминирующими анаэробами и микроаэрофилами являются бактероиды, пептострептококки, превотеллы [18, 24, 27, 28].

Для анаэробных микроорганизмов характерны некоторые особенности в спектре антибиотикочувствительности. Прежде всего, они не чувствительны или практически не чувствительны к широко распространённым фторхинолонам (ципрофлоксацину, пефлоксацину и др.) и аминогликозидам. Уровни резистентности к беталактамным антибиотикам значительно варьируют. Наибольшей устойчивостью характеризуются микроорганизмы группы *B.fragilis* [29, 30].

На сегодняшний день высокоэффективными препаратами против анаэробных микроорганизмов являются карбапенемы, метронидазол, клорамфеникол. В то же время отличаются активностью ингибиторзащищённые β-лактамы антибиотиков [29, 31]. Несколько меньшей активностью обладают клиндамицин, цефокситин, пиперацillin [32].

Учитывая, что в настоящее время не отмечается достоверного роста резистентности анаэробной микрофлоры к антибиотикам, данные микроорганизмы крайне неустойчивы во внешней среде, в связи с чем отсутствует возможность распространения резистентных изолятов и существуют препараты, проявляющие

высокую эффективность против анаэробов в течение длительного времени, проведение антибактериальной терапии анаэробной инфекции не вызывает значительных трудностей. В то же время является весьма проблемным проведение антибиотикотерапии хирургических инфекций, вызванных экзогенными аэробными и факультативно-анаэробными, часто нозокомиальными микроорганизмами, которые характеризуются многообразием возбудителей, способностью передачи от пациента к пациенту и медработника к пациенту, низкой чувствительностью к антибиотикам, высокими темпами роста резистентности и множественной устойчивостью. Это диктует необходимость детального изучения этиологической структуры данных экзогенных возбудителей и их резистентности к антибиотикам с последующей разработкой схем рациональной антибиотикотерапии [29].

При неудачно выбранном первоначальном режиме терапии и персистенции инфекции, а также в случаях, когда выбор эффективного антимикробного препарата играет ключевую роль в исходе болезни или затруднителен, возникает необходимость определения антибиотикочувствительности анаэробов. [31].

Цель исследования – разработать схему по рациональной антибиотикотерапии в условиях Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» (РЦИХ) на основании изученной в динамике этиологической структуры возбудителей ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2, а также чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Методы

На базе бактериологической лаборатории РЦИХ в период с 1997 по 2004 год и в 2008 году обследованы бактериологическими методами 167 и 258 пациентов, соответственно, с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2.

Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, для ки-

шечной группы бактерий использовали среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux» (Франция) [33, 34]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой [27], а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры [35].

Результаты и обсуждение

В основу положены результаты изучения в процессе нахождения в стационаре этиологической структуры и резистентности к антибиотикам выделенной микрофлоры от 167 пациентов с ГНФДС на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов, которые находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» в период с 1997 по 2004 год.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 наиболее часто выделялись стафилококки – 51 штамм (46,36%), которые были представлены *S.aureus* – 30 штаммов (27,27%) и *KOC* – 22 штамма (19,09%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 4 штамма (3,64%), *S.lentus* – 5 (4,55%), *S.sciuri* – 4 (4,55%), *S.hominis* – 1 (0,91%), *S.xylosus* – 2 (1,82%), *S.capitis* – 2 (1,82%), *S.simulans* – 1 (0,91%), *S.gallinarum* – 1 (0,91%), *S.chromogenes* – 1 (0,91%).

Энтеробактерии были представлены 35 штаммами (31,82%) и идентифицированы как *E.coli* – 5 штаммов (4,55%), *P.mirabilis* – 13 (11,82%), *P.vulgaris* – 5 (4,55%), *E.cloacae* – 3 (27,27%), *M.morganii* – 3 (2,73%), *K.pneumoniae*

– 1 (0,91%), *K.ornithinolytica* – 1 (0,91%) и *K.oxytoca* – по 1 штамму (0,91%), *S.marcescens* – 1 (0,91%), *S.proteamaculans* – 1 (0,91%), *C.freundii* выделен в виде одного изолята (0,91%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 15 изолятов (13,64%).

Семейство *Streptococcaceae* в количестве 4 штаммов (4,55%) было представлено *S.pyogenes* – 2 штамма (1,82%), *S.equisimilis* и *S.anginosus* по 1 штамму (0,91%).

Неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОП) были представлены *A.sobria* – 1 штамм (0,91%), *P.shigelloides* – 1 (0,91%) и *A.baumannii* – 2 (1,82%). *V.alginolyticus* выделен в одном случае (0,91%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 представлен на рисунке 1.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $6,67 \pm 1,49$ койко-дня.

При вторичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 19 штаммов (47,5%), которые были представлены *S.aureus* – 12 (30%) и *KOC* – 7 (17,5%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 2 штамма (5%), *S.lentus* – 2 (5%), *S.sciuri* – 1 (2,5%),

S.xylosus – 1 (2,5%), *S.lugdunensis* – 1 (2,5%).

Энтеробактерии были представлены 12 штаммами (30%) и идентифицированы как *E.coli* – 1 штамм (2,5%), *P.mirabilis* – 8 (20%), *P.vulgaris* – 1 (2,5%), *M.morganii* – 1 (2,5%), *K.pneumoniae* – 1 (2,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 7 изолятов (17,5%). Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.baumannii* (2,5%). *B.subtilis* выделен в виде одного изолята (2,5%).

Средний срок выполнения вторичного посева составил $25,27 \pm 4,41$ койко-дня.

При третичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 7 штаммов (43,75%), которые были представлены *S.aureus* – 4 (25%) и *KOC* – 3 (18,75%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 1 штамм (6,25%), *S.hominis* – 1 (6,25%), *S.xylosus* – 1 (6,25%).

Энтеробактерии были представлены 4 штаммами (25%) и идентифицированы как *P.mirabilis* – 2 (12,5%), *P.vulgaris* – 2 (12,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 4 изолята (25%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 1 штамм (6,25%).

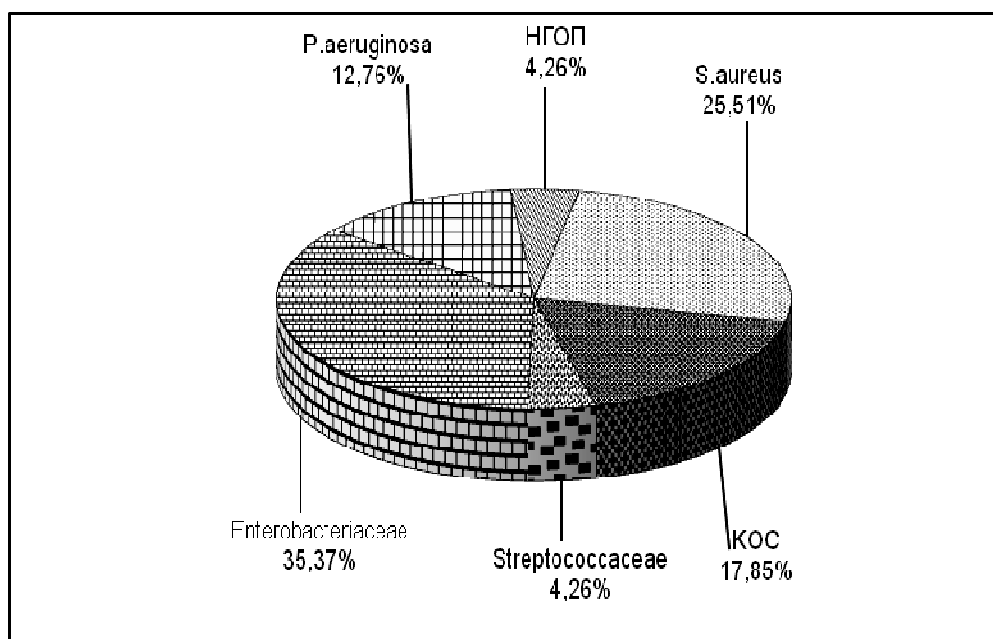


Рис. 1. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 в период с 1997 по 2004 год.

Средний срок выполнения третичных посевов составил $36,54 \pm 9,25$ койко-дня.

При четвертичных посевах наиболее часто выделялась *P.aeruginosa* – 5 изолятов (41,67%).

Энтеробактерии были представлены 5 штаммами (41,67%) и идентифицированы как *P.mirabilis* – 3 (25%), *P.vulgaris* – 1 (8,33%) и *S.marcescens* – 1 (8,33%).

Стафилококки были представлены *S.aureus* – 2 штамма (16,67%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $52,25 \pm 10,19$ койко-дня.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 выделено 16 вариантов ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *KOC* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (19,36%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 5 (16,13%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 5 (16,13%), *KOC* + *P.aeruginosa* – 2 (6,45%), *E.coli* + *KOC* – 2 (6,45%). Ассоциации *S.aureus* + *P.vulgaris* + *S.hominis* (3,23%), *S.aureus* + *S.pyogenes* + *E.coli* (3,23%), *S.aureus* + *P.mirabilis* + *P.aeruginosa* (3,23%), *S.lentus* + *A.sobria* (3,23%), *S.aureus* + *E.coli* + *P.vulgaris* (3,23%), *S.aureus* + *S.pyogenes* (3,23%), *S.aureus* + *A.baumannii* (3,23%), *S.capitis* + *S.equisimilis* (3,23%), *S.sciuri* + *P.shigelloides* (3,23%), *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (3,23%), *S.aureus* + *S.anginosus* (3,23%) выявлены в одном случае.

При вторичных посевах установлено 6 вариантов микробных ассоциаций, из которых наиболее часто встречались: *KOC* + *P.aeruginosa* – 4 (36,36%), *KOC* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (18,18%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (18,18%). *S.aureus* + *P.mirabilis* + *P.aeruginosa* (9,09%), *S.aureus* + *A.baumannii* (9,09%) и *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (9,09%) выявлены в одном случае.

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *S.aureus* + *P.mirabilis* (33,33%), *S.epidermidis* + *P.vulgaris* + *P.aeruginosa* (33,33%), *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (33,33%). Ассоциации, высеванные при третичных посевах, составили 6% от общего числа ассоциаций.

При исследовании четвертичных посевов выделено 4 ассоциации: *S.aureus* + *P.mirabilis* – 1 (25%), *S.marcescens* + *P.mirabilis* – 1 (25%), *P.aeruginosa* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (50%).

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 наиболее часто выделялись стафилококки – 53 штамма (46,49%), которые были представлены *S.aureus* – 30 (26,32%) и *KOC* 23 (20,18%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 2 штамма (1,75%), *S.lentus* – 3 (2,63%), *S.sciuri* – 5 (4,39%), *S.hominis* – 2 (1,75%), *S.xylosus* – 5 (4,39%), *S.capitis* – 1 (0,88%), *S.simulans* – 4 (3,51%), *S.intermedius* – 1 (0,88%).

Энтеробактерии были представлены 40 штаммами (35,09%) и идентифицированы как *E.coli* – 8 (7,02%), *P.mirabilis* – 8 (7,02%), *P.vulgaris* – 7 (6,14%), *E.cloacae* – 6 (5,26%), *M.morganii* – 1 (0,88%), *K.pneumoniae* – 4 (3,51%), *P.putida* – 1 (0,88%), *C.freundii* выделен в виде одного изолята (0,88%), *S.marcescens* – 1 (0,88%) и *K.oxytoca* – 3 (2,63%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 16 изолятов (14,03%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено 3 штаммами (2,63%), которые идентифицированы как *S.pyogenes* – 1 (0,88%), *E.faecalis* – 1 (0,88%), *E.faecium* – 1 (0,88%).

Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.sobria* (0,88%). *B.cereus* выделен в виде одного изолята (0,88%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 представлен на рисунке 2.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $5,38 \pm 1,16$ койко-дня.

При вторичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 17 штаммов (42,5%), которые были представлены *S.aureus* – 11 (27,5%) и *KOC* – 6 (15%). Последние были идентифицированы как *S.simulans* – 2 штамма (5%), *S.lentus* – 1 (2,5%), *S.capitis* – 1 (2,5%), *S.hominis* – 1 (2,5%), *S.chromogenes* – 1 (2,5%).

Энтеробактерии были представлены 15 штаммами (37,5%) и идентифицированы как *E.coli* – 3 (7,5%), *P.mirabilis* – 2 (5%), *P.vulgaris* – 3 (7,5%), *E.cloacae* – 3 (7,5%), *K.pneumoniae*

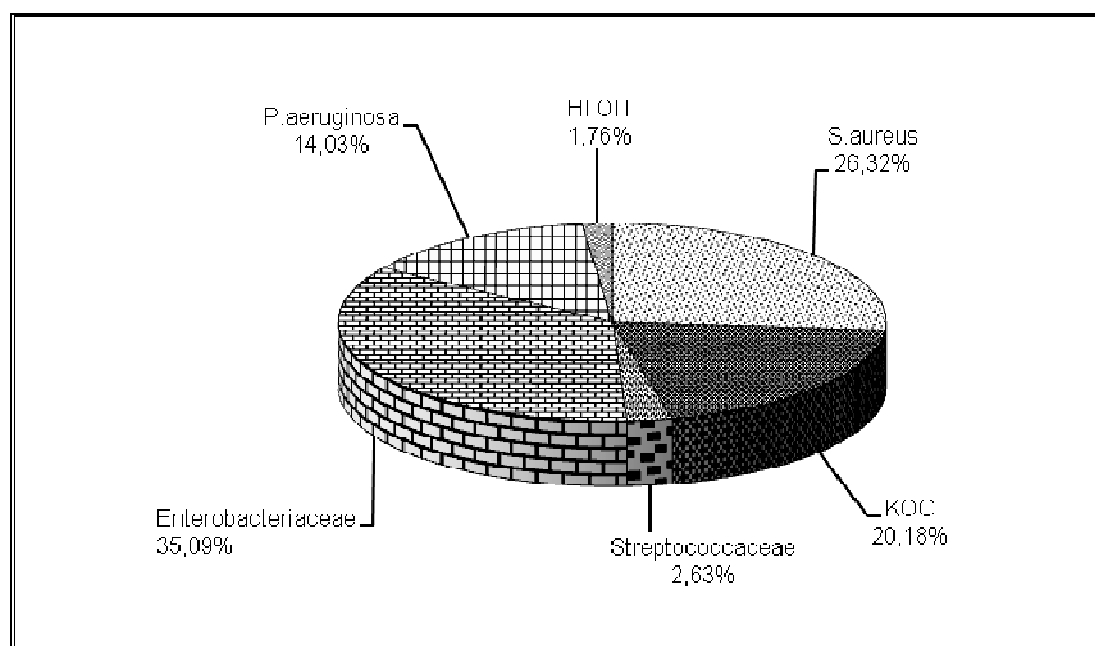


Рис. 2. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 2 в период с 1997 по 2004 год.

– 1 (2,5%), *E.aerogenes* – 1 (2,5%), *E.agglomerans* – 1 (2,5%) и *K.planticola* – 1 (2,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 6 изолятов (15%). Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.baumannii* (2,5%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено одним штаммом *E.faecalis* (2,5%).

Средний срок выполнения вторичных посевов составил $24,3 \pm 3,37$ койко-дня.

При третичных посевах выделены стафилококки, которые были представлены *S.aureus* – 3 штамма (33,33%).

Энтеробактерии были представлены 3 штаммами (33,33%) и идентифицированы как *E.coli* – 1 (11,11%), *P.vulgaris* – 1 (11,11%), *K.pneumoniae* – 1 (11,11%).

НГОП были представлены *P.aeruginosa* – 3 изолята (33,33%).

Средний срок выполнения третичных посевов составил $33 \pm 5,05$ койко-дня.

При четвертичных посевах выделена синегнойная палочка – 2 изолята (33,33%).

Энтеробактерии были представлены 2 штаммами (33,33%) и идентифицированы как *P.vulgaris* – 1 (16,67%), *K.pneumoniae* – 1 (16,67%).

Стафилококки высеяны в 2 случаях (33,33%) и были представлены *S.aureus* – 1

(16,67%) и *S.epidermidis* – 1 (16,67%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $39 \pm 5,0$ койко-дней.

При первичных посевах выделено 16 вариантов ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: KOC + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 8 (25%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (18,75%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 3 (9,38%), KOC + *P.aeruginosa* – 3 (9,38%). Ассоциации *E.coli* + *S.sciuri* (3,13%), *P.aeruginosa* + *E.coli* + *S.simulans* (3,13%), *S.lentus* + *Pseudomonas.spp.* (3,13%), *S.aureus* + *E.faecalis* (3,13%), *S.aureus* + *P.vulgaris* + *P.aeruginosa* (3,13%), *S.lentus* + *A.sobria* (3,13%), *S.aureus* + *E.coli* (3,13%), *S.aureus* + *Pseudomonas.spp.* (3,13%), *S.sciuri* + *E.faecium* (3,13%), *P.aeruginosa* + *E.cloacae* (3,13%), *S.aureus* + *P.vulgaris* + *E.cloacae* (3,13%), *S.intermedius* + *P.aeruginosa* + *S.pyogenes* (3,13%) выявлены в одном случае.

При вторичных посевах установлено 7 вариантов микробных ассоциаций, из которых наиболее часто встречались: KOC + *P.aeruginosa* – 2 (13,33%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (40%), KOC + *E.coli* – 2 (13,33%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 2 (13,33%). По одному разу встречались ассоциации *S.aureus* + *E.cloacae*

+ *P.mirabilis* (6,67 %), *S.aureus* + *E.cloacae* + *K.planticola* (6,67%) и *S.aureus* + *E.coli* (6,67).

При исследовании третичных посевов выявлено 2 ассоциации: *S.aureus* + *E.coli* (25%), *S.aureus* + *K.pneumoniae* (25%).

При исследовании четвертичных посевов выделено 2 ассоциации: *S.aureus* + *P.aeruginosa* - 1 (50%), *P.aeruginosa* + *S.epidermidis* - 1 (50%).

В процессе изучения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в период с 1997 года по 2004 год обнаружено, что штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к меропенему (0%), цефазолину (0%), норфлоксацину (0%), имипенему (3,33%), цефотаксиму (5,56%), офлоксацину (8,33%), ципрофлоксацину (13,51%), цефалотину (16%), пефлоксацину (17,39%), ко-тримоксазолу (25,81%), амикацину (27,08%), рифампицину (34,21%), нетромицину - 38,46% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к ампициллину+сульбактам (41,67%), гентамицину (56,6%), доксициклину (60%), оксациллину (60%), амоксициллину+клавуланат - 60,87% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к клиндамицину (69,44%), хлорамфениколу (78,13%), эритромицину (82%), линкомицину (84,21%), канамицину (86,96%), тетрациклину (86,96%), пенициллину (100%), азитромицину - 100% резистентных штаммов.

KOC показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), меропенему (0%), цефалотину (16,67%), норфлоксацину (16,67%), цефазолину (20%), ципрофлоксацину (27,59%), офлоксацину (29,17%), цефотаксиму (33,33%), рифампицину (34,78%), амоксициллину+клавуланат (35%), ампициллину+сульбактам (35%), пефлоксацину - 38,89% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к амикацину (45,71%), нетромицину (52,38%), тетрациклину (52,94%), гентамицину (55,88%), клиндамицину (60%), оксациллину (64,52%), доксициклину (70%), ко-тримоксазолу (76,19%), эритромицину (78,79%), канамицину - 80% резистентных штаммов. Наибольшая резис-

тентность изолятов *KOC* выявлена к линкомицину (84%), хлорамфениколу (89,47%), азитромицину (90%), пенициллину - 92% устойчивых штаммов. Были также выявлены штаммы золотистого стафилококка и *KOC* умеренно резистентные к ванкомицину (9,8% и 10,71%, соответственно).

По сравнению с золотистым стафилококком штаммы *KOC* оказались достоверно более устойчивы к амикацину ($p<0,05$) и ко-тримоксазолу ($p<0,001$).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), ципрофлоксацину (10,67%), пефлоксацину (12,07%), офлоксацину (13,24%), азтреонаму (21,95%), цефепиму (25%), цефотаксиму (26,74%), амикацину (27,37%), цефтазидиму - 32,2% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к пиперациллину (36,84%), нетромицину (39,24%), гентамицину (40,4%), цефокситину (43,18%), ко-тримоксазолу (45,57%), тикарциллину (55%), цефуросиму (61,82%), канамицину (64,71%), мециллинаму (69,23%), цефазолину (70%), амоксициллину+клавуланат - 70,27% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к хлорамфениколу (81,43%), цефалотину (81,82%), амоксициллину (85,14%), тетрациклину (89,86%), эритромицину (94,44%), клиндамицину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), азитромицину (100%), линкомицину (100%), доксициклину - 100% резистентных штаммов.

Наиболее высокая устойчивость среди выделенных грамотрицательных микроорганизмов определялась у штаммов псевдомонад. Их изоляты оказались менее резистентны к имипенему (15,63%), амикацину (25,5%), ципрофлоксацину (34,48%), азтреонаму (50%), пиперациллину - 56,25% резистентных штаммов. Высокая устойчивость наблюдалась к офлоксацину (59,09%), тобрамицину (68%), гентамицину (69,77%), нетромицину (72,73%), тикарциллину (80%), цефтазидиму (83,33%), ко-тримоксазолу (83,87%), пефлоксацину - 85,71% устойчивых штаммов.

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганиз-

мов у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 в период с 1997 по 2004 года установлено, что:

1. КОС высевались достоверно чаще при первичных и вторичных посевах по сравнению с четвертичными (19,09%, 17,5% и 0%, соответственно; $p < 0,001$);

2. Стрептококки высевались достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с третичными (3,64% и 0%, соответственно; $p < 0,05$) и четвертичными (3,64% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

3. Грамположительная флора (стафилококки, стрептококки и *Bacillus subtilis*) встречалась достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 16,67%, соответственно; $p < 0,01$) и при вторичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 16,67%, соответственно; $p < 0,05$);

4. Грамотрицательная флора (представленная в основном энтеробактериями, псевдомонадами и НГОП) встречалась достоверно реже при первичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 83,33%, соответственно; $p < 0,01$) и при вторичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 83,33%, соответственно; $p < 0,05$).

В связи с высокой изменчивостью микроорганизмов под действием антибактериаль-

ной терапии, а также активным использованием антибактериальных препаратов в РЦИХ в 2008 году были проведены аналогичные исследования этиологической структуры и резистентности к антибиотикам выделенной микрофлоры от 258 пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 наиболее часто выделялись стафилококки – 71 штамм (40%), которые были представлены *S.aureus* – 62 (34,8%) и *S.epidermidis* – 9 (5,2%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 4 (2,2%).

Энтеробактерии были представлены 66 изолятами (37%) и идентифицированы как *E.coli* – 34 (19,1%), *Proteus spp.* – 19 (10,7%), *C.freundii* – 7 (3,9%), *Klebsiella spp.* – 5 (2,8%). НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 20 (11,2%), в 15 случаях выделялись *Acinetobacter spp.* (8,4%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 представлен на рисунке 3.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $5,21 \pm 1,15$ койко-дня.

При вторичных посевах выделялись стафилококки – 28 штаммов (57,1%), которые

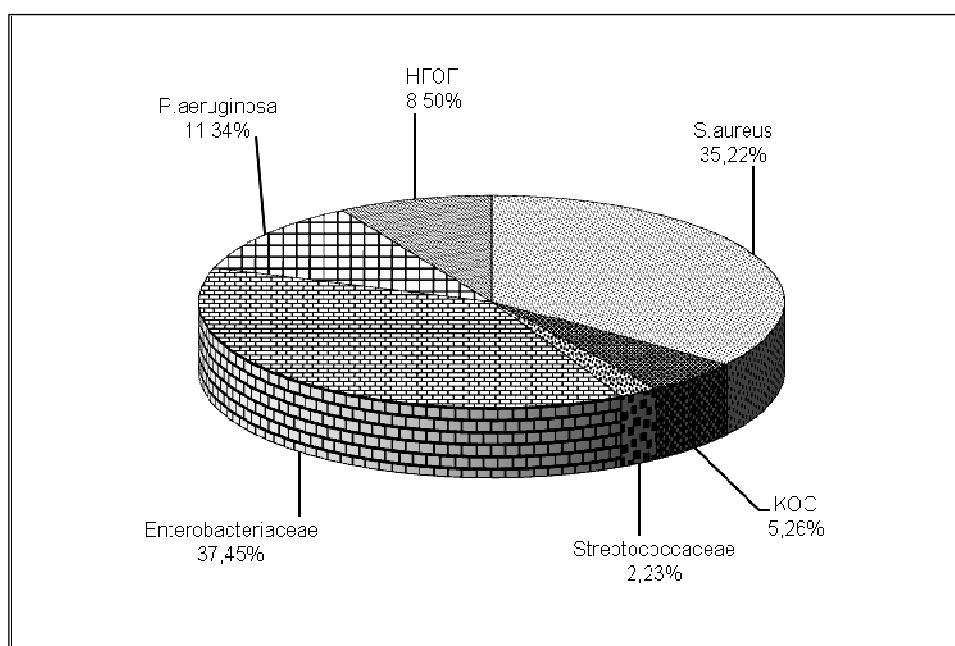


Рис. 3. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 в 2008 году.

были представлены *S.aureus* – 24 (49%) и *S.epidermidis* – 4 (8,2%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 1 (2%).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (9 штаммов – 18,3%) были идентифицированы как *E.coli* – 8 (16,3%), *Proteus spp.* – 1 (2%). НГОП были представлены *P.aeruginosa* – 6 штаммов (12,2%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (6,1%).

Средний срок выполнения вторичных посевов составил $23,3 \pm 2,37$ койко-дня.

В третичных посевах было выявлено 8 штаммов *S.aureus* (53,3%).

Энтеробактерии – 1 штамм (6,7%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 1 (6,7%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (20%).

Streptococcus spp. были представлены 2 штаммами (13,3%).

Средний срок выполнения третичных посевов составил $34 \pm 5,05$ койко-дня.

В четвертичных посевах было выявлено 8 штаммов стафилококков (67%), представленных *S.aureus*.

НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 1 (8%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (25%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $42 \pm 5,0$ койко-дней.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 выделено 56 ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *S.aureus* + *E.coli* – 21 (37,5%), *S.aureus* + *Acinetobacter spp.* – 9 (16,1%), *S.aureus* + *Proteus spp.* – 8 (14,3%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 7 (12,5%), *S.aureus* + *Klebsiella spp.*, *S.aureus* + *C.freundii* – по 3 случая (5,4%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 53 штамма (47%), которые были представлены *S.aureus* – 52 (46%) и *S.epidermidis* – 1 (1%).

Streptococcus spp. были представлены 1 штаммом (1%).

Энтеробактерии были представлены 41 изолятом (36,6%) и идентифицированы как *E.coli* – 23 (21%), *Proteus spp.* – 11 (10%), *C.freundii*, *Klebsiella spp.* – по 3 штамма (3%). Из представителей НГОП выделены

P.aeruginosa – 8 (7%), *Acinetobacter spp.* – 9 (8%).

При вторичных посевах установлено 8 микробных ассоциаций: *S.aureus* + *E.coli* – 6 случаев (75%), *S.aureus* + *Acinetobacter spp.*, *E.coli* + *Enterococcus spp.* – по 1 случаю (12,5%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 7 штаммов (43,75%), которые были представлены *S.aureus*. Энтерококки выделены в 1 случае (6,25%).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (7 штаммов – 43,75%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены *Acinetobacter spp.* – 1 штамм (6,25%).

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *S.aureus* + *E.coli*, *S.aureus* + *Acinetobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* + *Streptococcus spp.* – по 1 случаю (33,3%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 2 штамма (33,3%), представленные *S.aureus*. *Streptococcus spp.* были представлены 1 штаммом (16,7%).

Энтеробактерии – 1 штамм (16,7%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены *Acinetobacter spp.* – 2 штамма (33,3%).

При исследовании четвертичных посевов выделено 2 ассоциации *S.aureus* + *P.aeruginosa* (100%).

В процессе изучения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в 2008 году установлено, что штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к ванкомицину (0%), имипенему (15%), меропенему (21%), офлоксацину (21,1%), амикацину – 36% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефазолину (43%), ципрофлоксацину (45%), цефотаксиму (46%), нетилмицину (50%), оксациллину (55,2%), линкомицину – 61% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к эритромицину (68%), клиндамицину (70%), цефепиму (80%), цефтазидиму – 100% резистентных штаммов.

КОС оказались наименее резистентны к ванкомицину (0%), офлоксацину (0%), меропенему (14%), амикацину (14,2%), цефазолину (20%), цефотаксиму (33%), клиндамицину

(40%), ципрофлоксацину - 40% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к оксациллину (50%), эритромицину (50%), линкомицину – 100% резистентных штаммов.

По сравнению с КОС золотистый стафилококк оказался достоверно более устойчив к цефазолину, амикацину ($p < 0,05$), офлоксацину ($p < 0,001$).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (3%), меропенему (6,5%), цефепиму (11%), офлоксацину (18,4%), амикацину (18,6%), левофлоксацину (25%), цефтазидиму (26%), цефтриаксону (28%), ципрофлоксацину (31,25%), гентамицину (37,5%), цефотаксиму - 39% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (50%), цефоперазону (52%), хлорамфениколу – 67% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к ампициллину (70%), эритромицину (100%), клиндамицину – 100% резистентных штаммов.

Штаммы псевдомонад оказались наименее устойчивы к тобрамицину (0%), цефепиму (35,5%), цефоперазону (42%), имипенему (42%), цефтазидиму (44,4%), меропенему (50%), нетилмицину (50%), цефалексину (50%), гентамицину (50%), амикацину – 53,5% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (80%), офлоксацину (83,3%), цефтриаксону (100%), левофлоксацину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), амоксициллину+клавуланат – 100% устойчивых изолятов.

Штаммы НГОП оказались наименее устойчивы ампициллину+сульбактам (0%), ампициллину (0%), нетилмицину (0%), меропенему (22,7%), имипенему (33%), офлоксацину – 59% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (71,4%), цефтриаксону (75%), амикацину (79%), цефепиму (90,5%), цефтазидиму (91%), цефоперазону (92,3%), цефазолину (100%), клиндамицину (100%), тобрамицину (100%), азитромицину (100%), гентамицину (100%), хлорамфениколу – 100% устойчивых изолятов.

Стрептококки оказались наименее устойчивы к офлоксацину (0%), ванкомицину

(0%), имипенему (0%), левофлоксацину (0%), ампициллину (0%), меропенему – 25% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефотаксиму (50%), азитромицину (50%), цефазолину (50%), ципрофлоксацину (66,6%), линкомицину – 67% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность выявлена к эритромицину (75%), цефепиму (80%), цефтазидиму (100%), амикацину (100%), клиндамицину – 100% резистентных штаммов.

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 в период с 1997 по 2004 года установлено, что:

1. КОС высевались достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с третичными (20,18% и 0%, соответственно; $p < 0,001$);

2. *P.mirabilis* достоверно чаще встречался при первичных посевах по сравнению с третичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$) и четвертичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$);

3. *E.cloacae* достоверно чаще высевался при первичных посевах по сравнению с третичными (5,26% и 0%, соответственно; $p < 0,05$) и четвертичными (5,26% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

4. *E.coli* достоверно чаще встречалась при первичных посевах по сравнению с четвертичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$).

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 и СД2 в 2008 году установлено, что:

1. В отличие от предыдущих исследований *S.aureus* достоверно чаще встречался при четвертичных посевах по сравнению с первичными (67% и 34,8%, соответственно; $p < 0,05$), что указывает на неэффективную противостафилококковую терапию;

2. КОС достоверно чаще встречались при первичных и вторичных посевах по сравнению с третичными и четвертичными посевами (5,1%, 8,2%, 0% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

3. Стрептококки достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с четвертичными (3,3% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

4. Энтеробактерии достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению со вторичными, третичными и четвертичными посевами (37%, 18%, 6,7% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

5. *E.coli*, также как и ранее, достоверно чаще встречалась при первичных посевах по сравнению с четвертичными (19,1% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

6. Клебсиеллы достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными (2,8% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

7. *Proteus spp.*, как и в предыдущих исследованиях, достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными, третичными и четвертичными посевами

(10,7%, 2%, 0% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

8. *S.freundii* достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными (3,9% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

9. Грамотрицательные микроорганизмы (представленные энтеробактериями, псевдомонадами и *НГОП*) достоверно чаще выделялись при первичных посевах по сравнению с четвертичными (57% и 33%, соответственно; $p < 0,05$);

10. Грамположительные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки) достоверно чаще выделялись при четвертичных посевах по сравнению с первичными (67% и 43%, соответственно; $p < 0,05$).

За промежуток времени с 1997 по 2008 год из-за интенсивного использования антибиотиков в комплексном лечении ГНФДС у

Таблица 1

**Схема эмпирической антибиотикотерапии гнойно-некротических форм
диабетической стопы на основании этиологической структуры
и резистентности микроорганизмов к антибиотикам**

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
<i>Staphylococcus spp.</i>	цефалоспорин 1 поколения; цефотаксим; ванкомицин	фторхинолоны; карбапенем
<i>MRSA*</i>	ванкомицин	линезолид
<i>Энтеробактерии</i>	цефотаксим	фторхинолоны; азтреонам; карбапенем
<i>Псевдомонады</i>	амикацин	ципрофлоксацин; азтреонам; карбапенем
<i>β-гемолитический стрептококк</i>	пенициллин	ампициллин; цефалотин
<i>α-гемолитический стрептококк</i>	ампициллин	ванкомицин
<i>Энтерококки</i>	ванкомицин	линезолид
Энтеробактерия + <i>Staphylococcus spp.</i>	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения	цефотаксим или ванкомицин + азтреонам; карбапенем
Состав микрофлоры неизвестен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения; карбапенем
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол

Примечание: * -метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

пациентов с СД 1 и СД 2 отмечается достоверное увеличение резистентности к следующим препаратам: цефазолину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, меропенему, амикацину ($p < 0,05$).

На основании полученных данных разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии ГНФДС на фоне СД1 и СД2 с учётом динамики видового состава микроорганизмов-возбудителей (таблица 1). Использование данной схемы позволило сократить сроки госпитализации пациентов на 3,7 койко-дня ($p < 0,05$).

Заключение

1. Главную роль в качестве этиологического фактора ГНФДС у пациентов с СД 1 и СД 2 в 2008 году занимала аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, представленная в основном родом *Staphylococcus* (40%), семейством *Enterobacteriaceae* (37%) и НГОП (20%). В процессе нахождения пациентов в стационаре отмечалось увеличение количества представителей грамположительной флоры, представленной стафилококками и стрептококками (с 43% до 67%, $p < 0,05$), в то же время удельный вес грамотрицательной флоры снижался (с 57% до 33%, $p < 0,05$).

2. В период с 2004 по 2008 год произошли изменения пейзажа микробной флоры в процессе нахождения пациентов в стационаре (отмечается достоверное увеличение грамположительной флоры при четвертичных посевах с 22% до 67% ($p < 0,05$), а также возросло количество ассоциаций представитель стафилококков + представитель семейства энтеробактерий при первичных посевах с 22,6% до 65,5% ($p < 0,05$).

3. На основании полученных данных о динамике пейзажа микробной флоры и её чувствительности к антибактериальным препаратам разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии ГНФДС у пациентов с СД 1 и СД 2, которая позволила сократить сроки госпитализации на 3,7 койко-дня ($p < 0,05$).

4. В период с 2004 по 2008 год отмечается достоверный рост резистентности мик-

роорганизмов к антибактериальным препаратам: цефазолину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, меропенему, амикацину ($p < 0,05$), что ставит нас перед необходимостью изменения ранее предложенной схемы эмпирической антибиотикотерапии, а также вызывает необходимость проведения постоянного микробиологического мониторинга с последующей коррекцией разработанной нами схемы.

Литература

1. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: сборник статей конф. / А.Л. Авдовенко [и др.]. – М., 2001. – С. 72-73.
2. Хирургия / Б.С. Брискин [и др.]. – 1999. Т. 10. – С. 53-56.
3. Jettoate, W.J. Chapman & Hall medical / W. J. Jettoate, R. Macterlan. – 1995. – P. 166.
4. Reimer, H. Zentralbl Chir / H. Reimer, M. Ketfi, M. Boulmont. – 1999. – P. 124. – Suppl. 1. – P. 33-35.
5. Анцифиров, М.Б. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: сборник ст. конф. / М.Б. Анцифиров, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова. – М., 2001. – С. 73-80.
6. Veves, A. Diabetic Foot. Medical and Surgical Management / A. Veves, G. Giurini, F. Lo. – Gerfo Humana Press, 2001. – P. 256.
7. Дибиров, М.Д. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин. – М., 2001.
8. Reiber, G.E. Diabetes in America / G.E. Reiber, E.J. Boyko, Smith D.G.; M.I. Harris, C. Cowie, M.P. Stern. – 1995. – 2 nd. – P. 95-1468.
9. Van Damme H, Rorive M, Martens De Noorthout BM et al. Acta Chir Belg 2001; 101 (Suppl. 3): 123-9.
10. Gibson, T.N. Causes Of Death At Autopsy In Hospitalized Adult Patients With Diabetes Mellitus: A Study From A Developing Country / T.N. Gibson, G. Char // The Internet Journal of Pathology. – 2007. – Vol. 6, N 1.
11. The Diabetic Foot: Initial Experience with 18F-FDG PET/CT / Z. Keidar [et al.] // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 444-449.
12. Хирургия / М.Д. Дибиров [и др.]. – 2001. – Т. 3. – С. 29-33.
13. Atherosclerosis and O'Neal's The Diabetic Foot / J. Colwell [et al.]; Eds. J. H. Bowker [et al.]. – 6th ed. – 2001. – P. 65-109.
14. Vanhoutte, P. M. // Eur Heart J / P. M. Vanhoutte. – 1997. – Vol. 18. – Suppl. E. – P. 19-29.
15. Богданович, В.Л. Сахарный диабет и хирургические заболевания / В.Л. Богданович. – Н.Новгород, 1998.
16. John, L. Postgraduate medicin / L. John, M. Culleton. – 1999. – Vol. 106, N 1. – P. 13-17.
17. Гостищев, В.К. Хирургия / В.К. Гостищев, А.Н.

- Афанасьев, А.М. Хохлов. – 1999. – Vol. 8. – С. 40-44.
18. Синдром диабетической стопы (клиника, диагностика, лечение и профилактика / И.И. Дедов [et al.]. – М., 1998.
19. Boyko E.J., Lipsky B.A. In: Diabetes in America, / Boyko E.J., Lipsky, Harris (ed); Ed. Md. Bethesda; 2nd National Institutes of Health Publication, 1995. – P. 95-1468.
20. Wierusz-Wysocka, B. The influence of increasing glucose concentrations on selected of polymorphonuclear neutrophils / B. Wierusz-Wysocka, H. Wysocki, A. Wykretowicz // Acta Diabetol. Lat. – 1988. – Vol. 25, N 4. – P. 283-288.
21. Результаты комплексного лечения больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / Е.П. Бурлева [и др.] // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: тез. докл. Национального конгр. – М., 2001. – С. 100-101.
22. Обоснование и варианты тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм «диабетической стопы» / А. Б. Земляной [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 44-48.
23. Рогачев, В. И. Микробный пейзаж ран больных СДС в хирургическом отделении БСМП / В. И. Рогачев // Хирургия-2000: Синдром диабетической стопы: матер. междунар. конгр. хирургов. – М., 2000. – С. 525-527.
24. Bourgault, A.M. Update on Pan-American Activities in the Field of Anaerobes: Canada / В.И. Рогачев // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – Suppl. 2. – P. 237-240.
25. Ennis, D.M. Serious Infections in Diabetes / D.M. Ennis // The Endocrinologist. – 1996. – Vol. 6, N 2. – P. 95-101.
26. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М.: Боргес, 2001.
27. Навашин, П.С. Рациональная антибиотикотерапия / П.С. Навашин, И.П. Фомина. – М. 1982. – 496 с.
28. Косинец, А.Н. Синдром диабетической стопы / А.Н. Косинец, А.А. Зеньков. – Витебск, 2003. – 205 с.
29. Резван, С.П. Сравнительная активность *in vitro* ампициллина, цефоперазона, их комбинаций с сульбактамом и других антибиотиков в отношении анаэробных микроорганизмов / С.П. Резван, С.В. Сидоренко, С.В. Буданов // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40, № 4-5. – С. 25-29.
30. Fluit, A.C. Molecular detection of antimicrobial resistance / A.C. Fluit, M. Visser, F.J. Shmitz // Clin. Microb. Rev. – 2001. – Vol. 14, N 4. – P. 836-871.
31. Титов, Л.П. Анаэробная инфекция. Этиология, патогенез, антибактериальная терапия: метод. рекомендации / Л.П. Титов; Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Белорус. НИИ эпидемиол. и микробиол. – Минск, 1998. – 47 с.
32. Finegold, S.M. Anaerobic infections in humans: an overview / S.M. Finegold // Anaerobe. – 1995. – № 2. – P. 3-9.
33. Приказ министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М., 1985.
34. William, J.H. Manual of clinical microbiology / J. Hausler, W.A. Balows. – 5th ed. 1991. – P. 9-1309.
35. Федянин, С.Д. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АБ-Стаф», «АБ-Псев», «АБ-Энтер» / С.Д. Федянин, В.К. Окулич // Мед. панорама: науч.-практ. журн. для врачей и деловых кругов медицины. – Минск, 2002. – С. 19.

Поступила 26.05.2010 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.