

2
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УрО РАН



2016

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УрО РАН

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.379-008.64-06:617.586-002.3-085

П.П. Курлаев¹, В.А. Грищенко², Ю.П. Белозерцева¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

В обзоре приведена эпидемиология и дана краткая характеристика синдрома диабетической стопы (СДС). Основное внимание уделено гнойно-некротическим осложнениям этого синдрома, его этиологии и выбору антибактериальной терапии. Показано, что в этиологической структуре доминирующее положение занимают стафилококки, энтеробактерии и псевдомонады. Приведены антибактериальные препараты, рекомендуемые при гнойно-некротических процессах у больных сахарным диабетом. Представлен алгоритм выбора антибиотика, базирующийся не только на идентификации микрофлоры и определении ее чувствительности к антибиотикам, но и на способности препарата снижать персистентные характеристики бактерий и их способность к образованию биопленок, проявлять синергидный эффект в отношении других противомикробных средств.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, гнойно-некротические осложнения, микрофлора, антибактериальная терапия.

P.P. Kurlayev¹, V.A. Gritsenko², Y.P. Belozertseva¹

MODERN APPROACHES TO ANTIBIOTIC THERAPY OF PURULENT DIFFICULTY OF DIABETIC FOOT SYNDROME

¹ Orenburg State Medical University (Department of general surgery), Orenburg, Russia

² Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

The review presents the epidemiology and a brief description of the diabetic foot syndrome. The focus is on purulent complications of this syndrome, its etiology and choice of antibacterial therapy. It is shown that in the etiological structure is dominated by staphylococci, enterobacteria and pseudomonas. Given antibiotics recommended for purulent process in patients with diabetes mellitus. The algorithm of choice of antibiotics is based not only on identification of microflora and determination of the its sensitivity to antibiotics, but also on the ability of the drug to reduce persistently characteristics of bacteria and their ability to form biofilms, synergistic effect in relation to other antimicrobial agents.

Keywords: diabetic foot syndrome, purulent difficulty, microflora, antibacterial therapy.

Последние 60 лет отмечены неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД). Численность больных СД в мире за предыдущие 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2014 года достигла 387 млн. человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 году СД будут болеть 592 млн. человек. Около 7% населения России страдает

этим эндокринным заболеванием [1]. У 30-80% среди них развивается синдром диабетической стопы (СДС) с гнойно-некротическими изменениями в нижних конечностях [2, 3], при котором число высоких ампутаций достигает 30% [4]. Потеря ноги приводит к ранней инвалидности, высокой послеоперационной летальности, составляющей по разным источникам от 6 до 50% [4-8]. При наличии диабетических язв нижних конечностей 5-летняя смертность составляет 43-55% [9, 10]. Гнойно-деструктивные поражения опорной части скелета человека при СД сопровождаются значительными экономическими затратами [11, 12]. К СДС приводят патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, что представляет непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и/или гангрены стопы [1]. Учитывая, что нейропатический компонент, в той или иной степени, имеет место при любой форме СДС, в настоящее время принято выделять нейропатический, нейроишемический и нейроостеоартропатический варианты поражения стоп при сахарном диабете [4, 13, 14].

Основные лечебные мероприятия, соответственно, направлены на улучшение функции периферических нервов и коррекцию ишемических проявлений СДС, включая медикаментозную терапию диабетической нейропатии, восстановление артериального кровотока, улучшение микроциркуляции, разгрузку конечности, применение системной антибактериальной терапии и местное воздействие на раневой процесс. Организация такого лечения требует мультидисциплинарного подхода с обязательным участием хирурга, эндокринолога, терапевта, невропатолога, ортопеда и сосудистого хирурга. Если принципы курации диабетических нейропатии и ишемии детально разработаны, то вопросы организации противомикробного лечения нуждаются в дополнительном разрешении.

Учитывая то, что при СДС кровоснабжение и иннервация в области нижних конечностей нарушены, а также снижена фагоцитарная активность нейтрофилов [15], появляются благоприятные условия для развития патогенной и активации потенциально патогенной микрофлоры даже в случаях незначительного повреждения покровных тканей. В этих условиях возрастает роль антибактериальной терапии.

Нередко интерес клиницистов к информации о возбудителях инфекции

ограничивается двумя требованиями: идентификацией микрофлоры и определением ее чувствительности к ограниченному набору доступных антибиотиков. В настоящее время становится очевидным, что сведений о чувствительности бактерий к противомикробным препаратам недостаточно, и без более углубленного познания биологических свойств инициирующей микрофлоры невозможно организовать эффективного лечения гнойных заболеваний, тем более что, определенная часть бактериальных клеток остается интактной к бактерицидному действию антибиотика, к которому чувствительна популяция в целом, и сохраняет свой репродуктивный потенциал после исчезновения антибиотика [16].

В настоящей работе мы попытались на основе литературных данных и с учетом результатов собственных исследований сформировать критерии для отбора наиболее эффективных антибиотиков при лечении гнойных осложнений СДС.

Ориентация хирургов на результаты длительного локального (внутрибольничного) бактериологического мониторинга при назначении стартовой антибактериальной терапии больным с гнойно-некротическими осложнениями СДС оправдана, но не дает абсолютную гарантию того, что применение выбранного лекарственного средства произведет необходимый терапевтический эффект. Это может быть обусловлено тем, что с одной стороны, в условиях *in vitro* и *in vivo* действие антибактериальных средств на микроорганизмы кардинально отличается, с другой стороны, в очаге воспаления часто наблюдается формирование бактериальных ассоциаций и/или происходит «смена» видов этиологически значимой микрофлоры.

Вид вегетирующей в ране микрофлоры зависит от нескольких факторов: клинической формы СДС, глубины гнойно-некротического процесса, длительности его существования, сроков предшествующего лечения антибиотиками и, наконец, возможностей бактериологической лаборатории идентифицировать не только аэробную, но и анаэробную часть микробиоты.

В общей таксономической структуре возбудителей гнойно-некротических осложнений СДС лидирующее положение занимают стафилококки [17, 18, 46]. По нашим данным, микроорганизмы рода *Staphylococcus* изолировались из гнойного отделяемого больных с СДС в 65% наблюдений,

в том числе в 53,2% случаев выделяли *S. aureus* и в 11,8% – коагулазоотрицательные стафилококки [19].

Зачастую стафилококк высевают не в монокультуре, а в сообществе с другими грамположительными и грамотрицательными аэробами, реже с анаэробами [20, 21, 22]. При нейропатической форме СДС у 73% пациентов выделялся *S. aureus*, нередко в ассоциации с *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, а в условиях недостаточности артериального кровотока преобладали грамотрицательные микроорганизмы (52%) – энтеробактерии (протей, кишечная палочка и др.) и псевдомонады [23].

Для поверхностных язв, давностью не более месяца, наиболее характерны были грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки), с увеличением сроков существования раны повышалась вероятность присоединения грамотрицательной кишечной микрофлоры [24]. Если гнойный процесс располагался глубоко в тканях, то в 80% случаев высевались анаэробно-аэробные ассоциации [25]. Пациенты с СДС часто являлись носителями устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов, что связывают с многочисленными госпитализациями и многократными курсами антибиотикотерапии [21, 26]. Более чем у половины пациентов определялись грибково-бактериальные ассоциации [6, 27, 28], которые требовали включения в комплекс лечебных мероприятий антимикотических средств.

В клинических рекомендациях по лечению больных СД при наличии гнойно-деструктивных процессов на стопе предложена системная антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов II генерации, фторхинолонов, метронидазола, клиндамицина и даптомицина [1]. В.М. Бенсман в руководстве для врачей советует использовать антибиотики резерва, к которым бактериальная флора пациентов не успела утратить чувствительности (цефалоспорины III или IV поколения: цефотаксим, цефтриаксон, цефпиром, цефепим, цефоперазон-сульбактам; фторхинолоны II поколения: левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин; «защищенные» пенициллины: амоксиклав, уназин, тазоцин, тикарциллин-клавуланат, а при подозрении на неклостридиально-анаэробное инфицирование - комбинацию цефалоспоринов и фторхинолонов с метронидазолом или клиндамицином) [4]. Кроме того, есть предложение о назначении эмпирической противомикробной терапии, включающей, помимо указанных выше препаратов, линкозамиды и карбапе-

немы, а при выявлении резистентных штаммов микроорганизмов применение ванкомицина, линезолида, тигециклина, телеванцина, колистина [6]. Длительность антибактериальной терапии в зависимости от степени и глубины поражения тканей составляет от 2-4 до 10 недель [6, 29, 30].

Несмотря на внушительный арсенал противомикробных препаратов, активно ведется разработка новых средств, так как микроорганизмы, обладая значительной пластичностью, с течением времени приобретают устойчивость к используемым антибиотикам. С другой стороны, многообразие рекомендуемых препаратов затрудняет их выбор, и зачастую применяются наиболее доступные среди них без четкого обоснования. При этом не учитывается возможность влияния антибактериальных средств на биологические свойства бактерий. Известно, что тяжесть и продолжительность инфекционного процесса во многом зависят от способности бактериальных патогенов инактивировать факторы естественной резистентности макроорганизма (лизозим, система комплемента, лейко- и тромбодефенсины, иммуноглобулины и др.) [31-33]. Эти свойства микроорганизмов академиком О.В. Бухариным оцениваются как факторы персистенции, нарушающие процессы элиминации бактерий из очага воспаления и позволяющие им длительно в нем паразитировать [31]. Другим защитным механизмом микроорганизмов является их способность формировать в гнойной ране биопленки, которые значительно увеличивают резистентность бактерий к антисептикам и антибиотикам [34-37]. Механическое удаление биопленок во время вторичной хирургической обработки гнойно-некротической раны, очевидно, не является радикальным приемом, так как микроорганизмы, остающиеся в глубоких слоях раны, сохраняют способность к биопленкообразованию. Обработка гнойного очага гидрохирургической системой VersaJet[®] позволяет прецизионно удалять поврежденные и инфицированные ткани без травматизации здоровых тканевых структур и эффективно бороться с биопленками [36, 38]. Этому же способствует применение макролидов (азитромицин, кларитромицин), которые в субингибирующих концентрациях способны снижать продукцию альгината (фактор вирулентности, обеспечивающий адгезию бактерий на биологических поверхностях) и подвижность *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, тем самым уменьшая степень колонизации и формирования биопленок [39]. Кроме того, кларитромицин проявляет синергидный эффект в

отношении фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин), гликопептидов (ванкомицин), цефалоспоринов (цефазолин, цефуроксим, цефотиам, цефтазидим) и карбапенемов (имипенем/циластатин), значительно усиливая их антимикробное действие. Применение этиотропного антибактериального препарата в комбинации с кларитромицином после обработки гнойного очага гидрохирургической системой VersaJet® при нейропатической форме СДС (II-IV степени по Вагнеру) позволяет избежать генерализации инфекции, выполнения высокой ампутации и летального исхода [36].

Проведенные нами исследования *in vitro* и *in vivo* показали принципиальную возможность снижения способности микроорганизмов к биопленкообразованию при местном лекарственном воздействии на рану. Так, субингибиторные дозы ципрофлоксацина угнетали образование биопленок у 66,7% штаммов *E. coli*, *K. pneumonia* и у 50% культур *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* и *Bacteroides fragilis*. Сочетанное воздействие субингибиторных доз ципрофлоксацина и гормона задней доли гипофиза окситоцина ингибировало способность к биопленкообразованию у 83,3% штаммов *S. aureus* и *E. coli*, 75% изолятов *S. epidermidis* и *K. pneumonia*, 66,7% культур *P. aeruginosa* и *B. fragilis* [40]. Местное использование этих препаратов, включенных в состав мази на гидрофильной основе, для лечения гнойных ран в первую фазу раневого процесса в эксперименте на крысах способствовало прекращению образования бактериальных биопленок у 83,3-91,7% испытуемых животных. Положительные результаты получены от совместного их применения и в клинической практике [41].

При развитии инфекционно-воспалительного процесса в него неминуемо вовлекаются клетки иммунной системы, синтезирующие различные цитокины, выполняющие регуляторную функцию [42]. Одним из таких цитокинов является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), синтетические аналоги активного центра которого, включая пептид ZP2, обладают антибактериальным эффектом. Кроме того, пептид ZP2 в условиях *in vitro* оказывает в основном ингибирующее действие на биопленкообразование *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов с гнойными осложнениями СДС, что делает его перспективным в плане создания новых лекарственных (в том числе комбинированных) препаратов, эффективных в отношении возбудителей хирургической инфекции [43].

Применяемые в клинической практике лекарственные средства и другие терапевтические факторы могут разнонаправленно влиять на персистентные характеристики бактериальных патогенов – ингибировать или стимулировать их выраженность, либо ее не изменять (индифферентность) [44], что необходимо учитывать при лечении СДС. Так, в экспериментах *in vitro* показано, что ряд антибиотиков и химиотерапевтических средств, экстракты некоторых трав, окситоцин, гелий-неоновый лазер, электромагнитные волны крайне высокой частоты способны снижать персистентный потенциал возбудителей инфекции, угнетая их способность инактивировать эффекторы врожденного иммунитета макроорганизма (лизозим, система комплемента, иммуноглобулины и др.), а в клинических наблюдениях установлено, что их применение предупреждает неблагоприятное (затяжное) течение инфекционно-воспалительных заболеваний и способствует выздоровлению больных в более ранние сроки [45].

Резистентность микроорганизмов к некоторым антибиотикам позволяет преодолеть применение гипохлорита натрия [46].

Таким образом, стартовая антибактериальная терапия должна учитывать результаты локального мониторинга микрофлоры и ее чувствительности к используемым антибактериальным препаратам. При выделении бактерий необходимо предусмотреть вероятность формирования ассоциаций с грибами. Последующее назначение химиотерапевтического средства не должно осуществляться только на основании изучения чувствительности патогенов к рекомендуемым противомикробным препаратам. При подборе антибиотика необходимо учитывать его способность: снижать персистентные характеристики иницирующей микрофлоры, предупреждать развитие биопленки на поверхности раны или разрушать ее, проявлять синергидный эффект в отношении других антибиотиков, а также возможность применения средств и методов, потенцирующих его действие. В связи с вышеизложенным в комплексную бригаду, принимающую участие в лечении больных с осложненной формой СДС, желательно включать специалиста-бактериолога, способного определять биологические свойства иницирующей микрофлоры. На основании бактериологических исследований могут быть сформированы конкретные рекомендации по организации рациональной антибактериальной терапии СДС.

В то же время очевидно, что, независимо от выбора антибиотика, лечение будет неэффективным без полноценной хирургической обработки гнойного очага, адекватного восстановления кровотока, проведения комплексного лечения нейропатии, макро- и микроангиопатии, остеоартропатии и местного воздействия на раневой процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.- 7-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2015. 168 с.
2. Галстян Г.Р., Дедов И.И. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2009. 1: 4-7.
3. Митиш В.А. Пасхалова Ю.С., Махкамова Ф.Т. Оценка средней стоимости комплексного хирургического лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В сб.: Материалы I Международного конгресса «Раны и раневые инфекции». М., 2012. С 241-242.
4. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. Второе переработанное и дополненное издание. М.: ИД «Мед-практика», 2015. 496 с.
5. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010. 3: 6-13.
6. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии. РМЖ: хирургия. 2012. 12: 585-598.
7. Федоров В. Д., Светухин А.М. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. М.: Изд-во «Миклош», 2007. 365 с.
8. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., Константинов Е.П. Диабетические макроангиопатии: методы восстановления кровотока. Фундаментальные исследования. 2010. 1: 95-99.
9. Levis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr. Top. Microbiol, Immunol. 2008. 322: 107-131.
10. Miyajima S., Shirai A., Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res. Clin. Pract. 2006. 7 (3): 272-279.
11. Калашникова М.Ф., Максимова Н.В., Удовиченко О.В., Сунцов Ю.И. Фармакоэкономические аспекты лечения синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2010. 2: 113-119.
12. Митиш В.А., Махкамова Ф.Т., Пасхалова Ю.С. и др. Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. 4: 48-53.
13. Гурьева И.В. Диабетическая стопа. Возможно ли эффективное предотвращение? Русский медицинский журнал. 2001. 9. (24): 1122-1126.
14. Shaw K.E. Diabetic complications. Wiley, 1996. 102 p.
15. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005. 54: 1615-1625.
16. Гриценко В.А. Так ли чувствительны к метициллину метициллинчувствительные *Staphylococcus aureus* (MSSA), как мы думаем? Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015. 3: 1-13 [Электронный ресурс] (URL:<http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/VAG-2015-3.pdf>).
17. Привольнев В.В., Решедько Г.К., Савкин В.А., Кречикова О.И. Структура возбудителей и их антибиотикорезистентность при инфекциях нижних конечностей у больных

- сахарным диабетом. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия (КМАХ). 2009. 11 (1): 86-89.
18. Галимов О.В., Ханов В.О., Валиева Г.Р. Совершенствование комплексного подхода к хирургическому лечению гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции. Казань, 2015: 78-84.
 19. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Есипов В.К., Гриценко В.А. Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с применением оригинальной хирургической методики на фоне целенаправленной антибиотикотерапии. Креативная хирургия и онкология. 2014. 3: 67-69.
 20. Abdulrazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., Mobasher L.A. Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complications. 2005. 19 (3): 138-141.
 21. Lepäntalo M., Apelqvist J., Setacci C. et al. Chapter V: Diabetic foot. Eur J. Vasc Endovasc Surg. 2011. 42. (2): 60-74. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60012-9.
 22. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. Clin Infect Dis. 2006. 42 (1): 57-62.
 23. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В., Плеханов А.Н. Современные методы диагностики синдрома диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. 6: 151-155.
 24. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа: руководство для врачей. М., 2010. 271 с.
 25. Применение биопластического материала коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы: учебное пособие для врачей. Под ред. Б.С. Брискина. М., 2014. 110 с.
 26. Rouhipour N., Hayatshahi A., Nikoo M.K. Clinical microbiology study of diabetic foot ulcer in Iran; pathogens and antibacterial susceptibility. African J. Microbiology Research. 2012. 6 (27): 5601-5608.
 27. Глухов А.А., Зуйкова А.А., Петрова Т.Н. и др. Клинико-патогенетическое обоснование применения антимикотических средств в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. V (4): 639-643.
 28. Бабаджанов Б.Д., Матмуротов К.Ж., Атаков С.С. Роль микобактериальных ассоциаций в патогенезе гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом. Раны и раневые инфекции. Материалы I Международного конгресса, Москва. 2012: 20-21.
 29. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. The Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2004. 39: 885-910.
 30. Boeri C., Bernard L., Lavigne J.P. et al. Management of diabetic foot infections. Clinical practice guidelines. Medicine et maladies infectieuses. 2007. 37: 14-25.
 31. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. 366 с.
 32. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина, 2005. 367 с.
 33. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств в патогенезе эндогенных инфекций. Журн. микробиол. 2009. 4: 66-71.
 34. Dang C., Prasad Y., Bouton A., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. Diabet Med. 2003. 20 (2): 159-161.
 35. Фадеев С.Б., Немцева Н.В. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тканей. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.

2009. 4: 114-117.
36. Чекмарева И.А., Митиш В.А., Паклина О.В. и др. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий. Раны и раневые инфекции. 2015. 3: 8-21.
 37. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. Muscle Nerve. 1988. 11: 21-32.
 38. Доронина Л.П., Митиш В.А., Галстян Г.Р. Использование гидрохирургической системы VersaJet у больных с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. 2010. 3: 121-126.
 39. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: роль макролидов возрастает. Русский медицинский журнал. 2006. 14 (21): 1545-1551.
 40. Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.Б., Курлаев П.П., Бухарин О.В. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно патогенными бактериями. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. 6: 3-7.
 41. Скоробогатых Ю.И., Курлаев П.П., Бухарин О.В. и др. Способ лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей микробной этиологии. Патент РФ 2306947. Бюл., 2007. №27.
 42. Иммунология: структура и функции иммунной системы. Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2013. 280 с.
 43. Гриценко В.А., Зурочка В.А., Зурочка А.В. и др. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на формирование биопленок клиническими изолятами стафилококков. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015. 4: 13с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>).
 44. Челпаченко О.Е., Зыкова Л.С. Влияние лекарственных препаратов на выражение персистентных свойств уропатогенных штаммов энтеробактерий. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 1996. 3: 84-86.
 45. Курлаев П.П., Чернова О.Л., Киргизова С.Б. Воздействие окситоцина, лазерного и электромагнитного излучения на персистентные свойства *Staphylococcus aureus*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. Приложение. 2000. 4: 62-64.
 46. Гедзюн Р.В., Базлов С.Б. Влияние непрямого электрохимического окисления на резистентность микроорганизмов к антибиотикам у пациентов с осложненными формами диабетической стопы. Фундаментальные исследования. 2004. 2: 123.

Поступила 03.05.2016

(Контактная информация: **Курлаев Петр Петрович** – профессор кафедры общей хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; e-mail: pk287778@mail.ru)

LITERATURA

1. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharным diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj.- 7-j vypusk. M.: UP PRINT, 2015. 168 s.
2. Galstjan G.R., Dedov I.I. Organizacija pomoshhi bol'nym s sindromom diabeticheskoy stopy v Rossijskoj Federacii. Saharnyj diabet. 2009. 1: 4-7.
3. Mitish V.A. Pashalova Ju.S., Mahkamova F.T. Ocenka srednej stoimosti kompleksnogo hirurgicheskogo lechenija nejroishemicheskoy formy sindroma diabeticheskoy stopy v ramkah okazaniya vysokotehnologichnoj medicinskoj pomoshhi. V sb.: Materialy I Mezhdunarodnogo kongressa «Rany i ranevye infekcii». M., 2012. S 241-242.

4. Bensman V.M. Hirurgija gnojno-nekroticheskikh oslozhnenij diabeticheskoy stopy. Rukovodstvo dlja vrachej. Vtoroe pererabotannoe i dopolnennoe izdanie. M.: ID «Medpraktika», 2015. 496 s.
5. Dedov I. I. Saharnyj diabet: razvitie tehnologij v diagnostike, lechenii i profilaktike (plenarnaja lekcija). Saharnyj diabet. 2010. 3: 6-13.
6. Obolenskij V.N., Nikitin V.G., Leval' P.Sh. i dr. Lechebno-diagnosticheskij algoritm pri sindrome diabeticheskoy stopy: standarty i novye tehnologii. RMZh: hirurgija. 2012. 12: 585-598.
7. Fedorov V. D., Svetuhin A.M. Izbrannyj kurs lekciy po gnojnoj hirurgii. M.: Izd-vo «Miklosh», 2007. 365 s.
8. Cherdancev D.V., Nikolaeva L.P., Stepanenko A.V., Konstantinov E.P. Diabeticheskie makroangiopatii: metody vosstanovlenija krovotoka. Fundamental'nye issledovanija. 2010. 1: 95-99.
9. Levis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr. Top. Microbiol, Immunol. 2008. 322: 107-131.
10. Miyajima S., Shirai A., Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res. Clin. Pract. 2006. 7 (3): 272-279.
11. Kalashnikova M.F., Maksimova N.V., Udovichenko O.V., Suncov Ju.I. Farmakojekonomicheskie aspekty lechenija sindroma diabeticheskoy stopy. Saharnyj diabet. 2010. 2: 113-119.
12. Mitish V.A., Mahkamova F.T., Pashalova Ju.S. i dr. Fakticheskaja stoimost' kompleksnogo hirurgicheskogo lechenija bol'nyh nejroishemicheskoy formoj sindroma diabeticheskoy stopy. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2015. 4: 48-53.
13. Gur'eva I.V. Diabeticheskaja stopa. Vozmozhno li jeffektivnoe predotvrashhenie? Russkij medicinskij zhurnal. 2001. 9. (24): 1122-1126.
14. Shaw K.E. Diabetic complications. Wiley, 1996. 102 p.
15. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005. 54: 1615-1625.
16. Gritsenko V.A. Tak li chuvstvitel'ny k meticillinu meticillinchuvstvitel'nye Staphylococcus aureus (MSSA), kak my думаем? Bjul'eten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN. 2015. 3: 1-13 [Elektronnyj resurs] (URL:<http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/VAG-2015-3.pdf>).
17. Privol'nev V.V., Reshed'ko G.K., Savkin V.A., Krechikova O.I. Struktura vozbuditelej i ih antibiotikorezistentnost' pri infekcijah nizhnih konechnostej u bol'nyh saharnym diabetom. Klin. mikrobiol. i antimikrob. himioterapija (KMAH). 2009. 11 (1): 86-89.
18. Galimov O.V., Hanov V.O., Valieva G.R. Sovershenstvovanie kompleksnogo podhoda k hirurgicheskomu lecheniju gnojnyh porazhenij nizhnih konechnostej pri saharnom diabete. Aktual'nye voprosy diagnostiki, lechenija i profilaktiki sindroma diabeticheskoy stopy. Materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Kazan', 2015: 78-84.
19. Belozerceva Ju.P., Kurlaev P.P., Esipov V.K., Gricenko V.A. Opyt lechenija gnojno-nekroticheskikh oslozhnenij sindroma diabeticheskoy stopy s primeneniem original'noj hirurgicheskoy metodiki na fone celenapravlennoj antibiotikoterapii. Kreativnaja hirurgija i onkologija. 2014. 3: 67-69.
20. Abdulrazak A., Bitar Z.I., Al-Shamali A.A., Mobasher L.A. Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complications. 2005. 19 (3): 138-141.
21. Lepäntalo M., Apelqvist J., Setacci C. et al. Chapter V: Diabetic foot. Eur J. Vasc Endovasc Surg. 2011. 42. (2): 60-74. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60012-9.
22. Senneville E., Melliez H., Beltrand E. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. Clin Infect Dis. 2006. 42 (1): 57-62.
23. Markevich P.S., Danilenko S.V., Jankin A.V., Plehanov A.N. Sovremennye metody diagnostiki sindroma diabeticheskoy stopy. Bjul'eten' VSNC SO RAMN. 2012. 6: 151-155.

24. Udovichenko O.V., Grekova N.M. Diabeticheskaja stopa: rukovodstvo dlja vrachej. M., 2010. 271 s.
25. Primenenie bioplasticheskogo materiala kollost dlja lechenija ranevyh defektov u pacientov s oslozhnennymi formami sindroma diabeticheskoy stopy: uchebnoe posobie dlja vrachej. Pod red. B.S. Briskina. M., 2014. 110 s.
26. Rouhipour N., Hayatshahi A., Nikoo M.K. Clinical microbiology study of diabetic foot ulcer in Iran; pathogens and antibacterial susceptibility. African J. Microbiology Research. 2012. 6 (27): 5601-5608.
27. Gluhov A.A., Zujkova A.A., Petrova T.N. i dr. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya antimikoticheskikh sredstv v kompleksnom lechenii pacientov s sindromom diabeticheskoy stopy. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2012. V (4): 639-643.
28. Babadzhanov B.D., Matmurotov K.Zh., Atakov S.S. Rol' mikobakterial'nyh asociacij v patogeneze gnojno-nekroticheskikh porazhenij stop u bol'nyh saharnym diabetom. Rany i ranevye infekcii. Materialy I Mezhdunarodnogo kongressa, Moskva. 2012: 20-21.
29. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. The Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2004. 39: 885-910.
30. Boeri C., Bernard L., Lavigne J.P. et al. Management of diabetic foot infections. Clinical practice guidelines. Medicine et maladies infectieuses. 2007. 37: 14-25.
31. Buharin O.V. Persistencija patogennyh bakterij. M.: Medicina; Ekaterinburg: UrO RAN, 1999. 366 s.
32. Buharin O.V., Gincburg A.L., Romanova Ju.M., Jel'-Registan G.I. Mehanizmy vyzhi-vanija bakterij. M.: Medicina, 2005. 367 s.
33. Gritsenko V.A., Ivanov Ju.B. Rol' persistentnyh svojstv v patogeneze jendogennyh infekcij. Zhurn. mikrobiol. 2009. 4: 66-71.
34. Dang C., Prasad Y., Bouton A., Jude E.B. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsening problem. Diabet Med. 2003. 20 (2): 159-161.
35. Fadeev S.B., Nemceva N.V. Formirovanie bioplenok vzbuditeljami hirurgicheskoy infekcii mjagkih tkanej. Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immunobiologii. 2009. 4: 114-117.
36. Chekmareva I.A., Mitish V.A., Paklina O.V. i dr. Morfologicheskaja ocenka jeffektiv-nosti primeneniya gidrohirurgicheskoy sistemy VersaJet® v sochetanii s kombiniro-vannoju antibakterial'noj terapijej pri lechenii gnojno-nekroticheskikh oslozhnenij sindroma diabeticheskoy stopy s bioplenochnymi formami bakterij. Rany i ranevye infekcii. 2015. 3: 8-21.
37. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. Muscle Nerve. 1988. 11: 21-32.
38. Doronina L.P., Mitish V.A., Galstjan G.R. Ispol'zovanie gidrohirurgicheskoy sistemy VersaJet u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy. Saharnyj diabet. 2010. 3: 121-126.
39. Zubkov M.N. Vnebol'nichnye pnevmonii: rol' makrolidov vozrastaet. Russkij medicinskij zhurnal. 2006. 14 (21): 1545-1551.
40. Skorobogatyh Ju.I., Perunova N.B., Kurlaev P.P., Buharin O.V. Jeksperimental'noe izuchenie kombinacii ciprofloksacina s oksitocinom na obrazovanie bioplenok uslovno patogennymi bakterijami. Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immuno-biologii. 2010. 6: 3-7.
41. Skorobogatyh Ju.I., Kurlaev P.P., Buharin O.V. i dr. Sposob lechenija ostryh gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij mjagkih tkanej mikrobnogo jetiologii. Patent RF 2306947. Bjul., 2007. №27.
42. Immunologija: struktura i funkcii immunnoj sistemy. Pod red. R.M. Haitova. M., 2013. 280 s.
43. Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Zurochka A.V. i dr. Vlijanie sinteticheskogo peptida aktivnogo centra granulocitarno-makrofagal'nogo koloniestimulirujushhego faktora (GM-KSF) na formirovanie bioplenok klinicheskimi izoljatami stafilokokkov. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN. 2015. 4: 13s. [Elektronnyj resurs] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-4/Articles/VAG-2015-4.pdf>).
44. Chelpachenko O.E., Zykova L.S. Vlijanie lekarstvennyh preparatov na vyrazhenie persistentnyh svojstv uropatogennyh shtammov jenterobakterij. Zhurnal mikrobiologii

- jepidemiologii i immunobiologii. 1996. 3: 84-86.
45. Kurlaev P.P., Chernova O.L., Kirgizova S.B. Vozdejstvie oksitocina, lazernogo i jelektromagnitnogo izlucheniya na persistentnye svojstva *Staphylococcus aureus*. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii. Prilozhenie. 2000. 4: 62-64.
46. Gedzjun R.V., Bazlov S.B. Vliyanie neprjamoego jelektrohimicheskogo okisleniya na rezistentnost' mikroorganizmov k antibiotikam u pacientov s oslozhnennymi formami diabeticheskoy stopy. Fundamental'nye issledovaniya. 2004. 2: 123.

Образец ссылки на статью:

Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. 2016. 2: 13с. [Электронный ресурс] (URL: [http:// elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/KPP-2016-2.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/KPP-2016-2.pdf)).