

УДК 616-001.47-022; 579+615.11: 615.28

Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов

С.Г. Фоминых

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

В структуре возбудителей раневых инфекций в больнице скорой медицинской помощи в течение 7 последних лет лидируют *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Статистический прогноз не предполагает существенного изменения этиологической структуры этих заболеваний в ближайшие 3 года. По результатам микробиологического мониторинга наиболее эффектив-

ными противомикробными препаратами для лечения тяжелых госпитальных раневых инфекций следует считать комбинацию карбапенемов с гликопептидами, из средств потенциально эффективной монотерапии – моксифлоксацин.

Ключевые слова: раневые инфекции, микробиологический мониторинг, статистический прогноз, карбапенемы, гликопептиды, моксифлоксацин

Wound Infections: a Role of Microbiological Monitoring for the Hospital Antimicrobial Policy

S.G. Fominykh

Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

During the last 7 years the leading pathogens in the etiology of skin and soft tissue infections in the hospital were *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Statistical prognosis does not suggest significant changes in the etiology of this group of infections during the next 3 years.

According to the results of microbiological monitoring the most potent antimicrobial regimen is a combination of carbapenems with glycopeptides, and among possible monotherapy variants- moxifloxacin.

Key words: wound infections, microbiological monitoring, statistical prognosis, carbapenems, glycopeptides, moxifloxacin

Контактный адрес:
Стелла Геннадьевна Фоминых
Эл. почта: stella@omskmail.ru

Частота хирургических инфекций в общей структуре хирургических заболеваний, по некоторым данным отечественной литературы, сохраняется на уровне 35–45%, причем доля нозокомиальной инфекции составляет 12–22%, а летальность достигает 25% [1]. На долю собственно послеоперационных ран приходится 15–25% регистрируемых нозокомиальных инфекций [2]. Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без знаний о современной этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. Возросший уровень резистентности госпитальных возбудителей инфекций следует учитывать при планировании антибиотикотерапии. Знание основных тенденций резистентности наиболее важных возбудителей госпитальных инфекций необходимо при выборе антибиотика для конкретного больного, а также при разработке программ эмпирической терапии в стационаре [3].

Цель исследования – продемонстрировать влияние прогнозирования изменения структуры и свойств возбудителей раневых инфекций на содержание больничного формуляра противомикробных средств. В задачи исследования входило:

1) изучить структуру возбудителей раневых инфекций в динамике за 7 лет в условиях больницы скорой медицинской помощи;

2) определить чувствительность лидирующих возбудителей раневых инфекций к наиболее активным противомикробным средствам;

3) построить краткосрочный математический прогноз динамики этиологии раневых нозокомиальных инфекций для повышения эффективности внедрения больничного формуляра противомикробных средств.

Материал и методы

Выделение и идентификация всех штаммов микроорганизмов, полученных из ран больных, находившихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи № 1 г. Омска за период с 2004 по 2010 гг., проводились на постоянной основе в течение всего периода исследования. Чувствительность микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом. Результаты оценивались в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI-2008 [4]. Коечная мощность стационара составляет 727 коек, из которых 87 реанимационных, основной вид оказываемой неотложной помощи – хирургический, средний койко-день – 8,2, в год госпитализируется около 28 тыс. больных, показатель летальности в среднем в исследуемый период – 4,3. В стационаре размещен Ожоговый центр областного значения на 60 коек.

Расчеты были проведены на базе прикладного пакета статистических программ «Statistica 6.0» [5]. Осуществлен углубленный анализ динамических рядов, рассчитаны темпы роста на цепном и базисном основании, определен средний темп роста, проведена оценка тенденции динамики изменения структуры возбудителей раневых инфекций методом наименьших квадратов, получен поисковый интервальный прогноз статистическим методом [6, 7]. Характеристика чувствительности возбудителей к антибиотикам представлена графически в виде гистограмм. Уровень значимости различий принят как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение соотношения количества бактериологических исследований содержимого ран и количества госпитализированных больных в отделениях хирургического профиля показывает, что только у 9% больных такие исследования проводились. Это очень важно, поскольку позволяет экстраполировать полученные в ходе исследования результаты только на определенную часть больничного формуляра противомикробных средств.

Среди бактерий, составляющих микробный пейзаж содержимого ран, лидерами в исследуемый период являлись *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 1, рис. 1). В 2004 г. на долю *S. aureus* приходилось 35,6%, в дальнейшем содержание *S. aureus* снижалось и в 2010 г. составило 29,98%. В последний год доля *S. aureus* всего на 0,17% выше, чем в 2009 г. (коэффициент прироста на цепном основании 1,01), и на 5,62% ниже, чем в 2004 г. (коэффициент снижения на базисном основании 0,84). В среднем доля *S. aureus* в раневом содержимом составила 31,67%. При построении краткосрочного прогноза методом наименьших квадратов к 2013 г. доля *S. aureus* составит 28,63% ($r^2=0,17$, ошибка прогноза 2,11%). Таким образом, каждый третий возбудитель в ранах был и в дальнейшем будет *S. aureus*, а поэтому его чувствительность к антибиотикам представляет особый интерес.

Несмотря на положение МУК 4.2.1890-04 для практических бактериологических лабораторий [4], рекомендуемое оценивать чувствительность золотистого стафилококка к β -лактамам антибиотикам, определяя ее только к бензилпенициллину и оксациллину, ретроспективный анализ показал, что перечень тестируемых в реальной лабораторной практике антибиотиков значительно шире и представлен в разные годы исследуемого периода ампициллином, ампициллином/сульбактамом, амоксициллином, цефазолином, цефуроксимом,

Таблица 1. Структура возбудителей раневых инфекций в 2004–2009 гг. (в %)

Возбудители	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>Staphylococcus aureus</i>	35,6	27,84	32,93	33,86	31,67	29,81	29,98
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,75	16,06	14,52	17,27	16,15	20,33	12,7
<i>Escherichia coli</i>	11,26	12,2	12,24	13,78	12,92	16,06	16,52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,6	12,46	10,35	8,84	11,8	12,2	9,23
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9,11	8,76	10,35	11,1	6,32	6,71	9,78
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8,61	3,81	2,46	3,91	4,49	2,91	3,75
<i>Proteus mirabilis</i>	5,63	1,98	3,66	2,54	4,42	2,37	4,86
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,82	9,33	4,46	2,67	4,28	3,39	2,29
<i>Proteus vulgaris</i>	1,82	2,87	2,74	2,47	3,16	1,29	2,01
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,83	0,26	0,4	0,73	0,98	0,68	0,97
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,83	0,36	0,4	0,5	0,56	0,14	0,35
<i>Candida albicans</i>	0,66	0,73	1,49	0,82	0,56	0,81	0,35
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0,46	0,14	0,49	0,47	0
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0,5	0,63	0,34	0,34	0,21	0,88	0,49
<i>Morganella morganii</i>	0,33	0,21	0,11	0,27	0,21	0,61	0,14
<i>Citrobacter</i> spp.	0,33	0,42	0,17	0,55	0,21	0,41	0,69
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0,34	0,27	0,14	0,27	0,14
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0	0,05	0	0	0,14	0	0
Анаэробы	0	0	0	0	0,14	0,2	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,1	0	0,07	0	0,14	2
<i>Providencia rettgeri</i>	0	0	0,11	0,07	0	0,07	1
Недифференцированные до рода	1,32	1,93	2,46	2,33	1,12	0,47	5,55
Всего исследований	602	1918	1749	1496	1424	1476	1377

цефатоксимом, цефтриаксоном, цефоперазоном, цефоперазоном/сульбактамом, цефепимом, а также имипенемом/циластатиним и меропенемом. Последнее свидетельствует о незнании спектров действия β -лактамовых антибиотиков и о непонимании механизмов формирования резистентности *S. aureus* к β -лактамовым антибиотикам практикующими бактериологами, а затраты на подобные тесты нельзя считать целесообразными.

Оксациллин вызывал подавление роста колоний *S. aureus* до контрольного значения диаметра зон подавления роста 24 мм (представленного заводом-изготовителем дисков) не чаще, чем в 25% случаев во все годы исследования (рис. 2). Так, в 2004 г. среднее значение зон подавления роста колоний (ЗПК) *S. aureus* составило всего 10,31 мм, 75-й перцентиль ($V_{0,75}$)¹ не достигал контрольной отмет-

ки и равнялся 22 мм. На протяжении всех последующих лет и медиана² значений, и нижний квартиль ($V_{0,25}$)³ оставались нулевыми. Это говорит о том, что до 75% *S. aureus* являются метициллинорезистентными (MRSA) и применение β -лактамовых антибиотиков для лечения раневых инфекций не будет успешным. К пациентам этой группы следует добавить больных, имеющих аллергические реакции на β -лактамовые антибиотики, и актуальность поиска альтернативных антистафилококковых препаратов становится очевидной.

За период с 2004 по 2006 г. исследовали чувствительность *S. aureus* к гентамицину. Среднее значение ЗПК составило 18,71 мм в 2004 г. (n=69), в 2005 г. – 16,6 мм (n=350), в 2006 г. – 11,7 мм

¹ $V_{0,75}$ – 75-й перцентиль, или верхний квартиль, отделяет варианты величиной 75% от максимально возможных в данном вариационном ряду, но не от контрольного показателя зоны торможения роста исследуемых колоний микроорганизмов.

² Медиана – варианта, которая находится в середине вариационного ряда и делит его значения пополам. Половина признаков имеют значение меньше, чем значение медианы, а половина больше.

³ ($V_{0,25}$) – 25-й перцентиль, или нижний квартиль, отделяет варианты, числовые значения которых не превышают 25% максимально возможных в данном ряду.

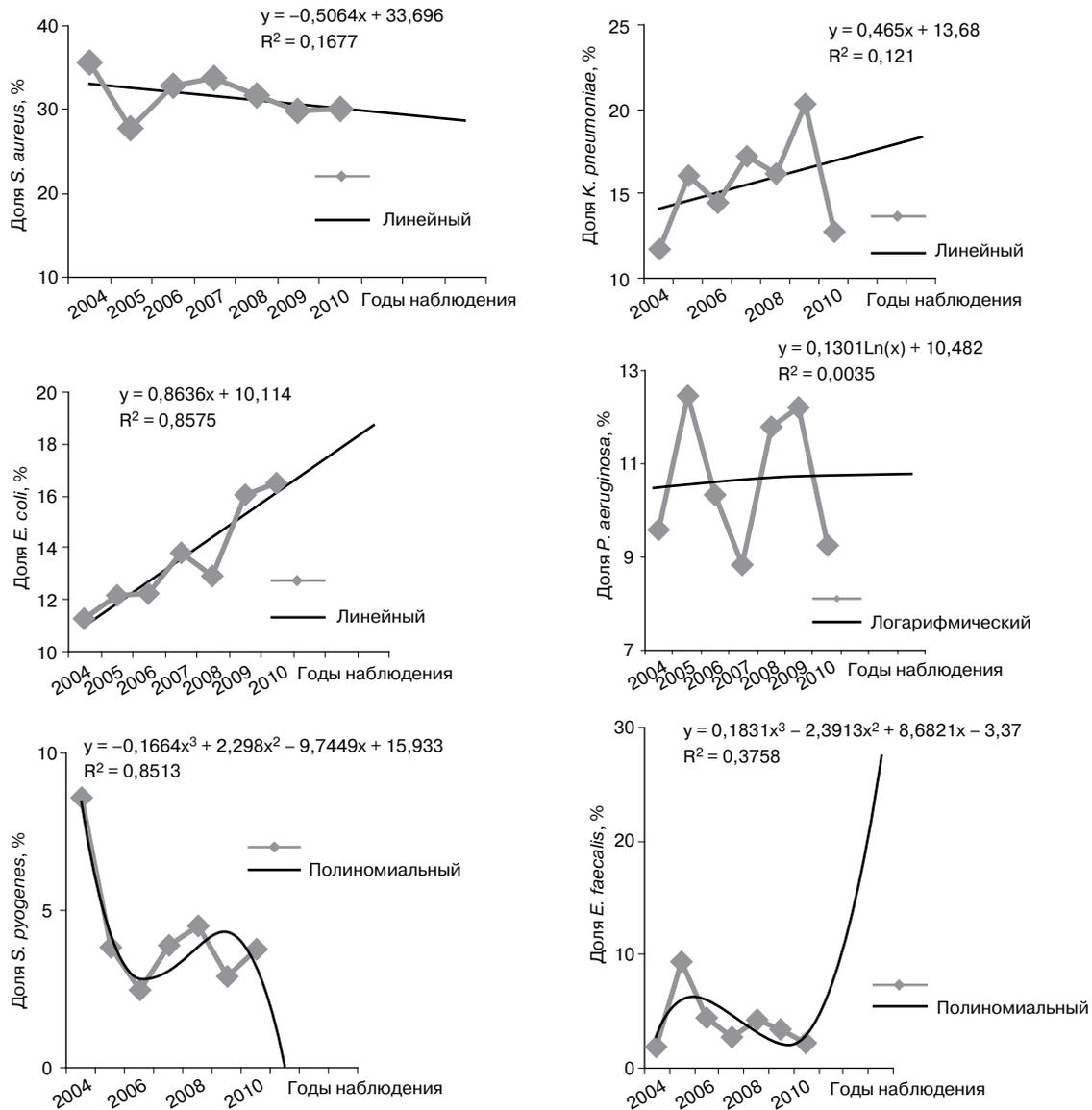


Рис. 1. Динамика роли основных возбудителей раневых инфекций за период с 2004 по 2010 гг. и краткосрочный прогноз их представительства на ближайшие годы.

($n=157$), медиана составляла 21,22; 17,75 и 13,5 мм соответственно, при контрольном значении ЗПРК 17 мм. В последующие годы исследование чувствительности *S. aureus* к гентамицину не проводилось из-за низкой клинической эффективности препарата, подтвержденной лабораторными данными 2006 г.

В 2005 г. оценивали чувствительность *S. aureus* к линкомицину ($n=37$). Среднее значение ЗПРК составило 16,11 мм (контрольное значение 24 мм), медиана – 19,54 мм и $V_{0,75}$ – 10 мм. В совокупности с риском развития псевдомембранозного колита эти данные исключают необходимость дальнейших

исследований потенциала линкомицина для лечения раневых инфекций.

Интересные данные получены при исследовании чувствительности штаммов *S. aureus* к рифампицину (табл. 2). На самом деле, 75% порог чувствительности обеспечивает рифампицину существование принципиальной возможности быть выбранным для лечения MRSA-инфекции. Однако в $\frac{2}{3}$ случаев раневая инфекция имеет смешанную – грамположительную и грамотрицательную этиологию [2, 3], а спектр действия рифампицина не включает большинство грамотрицательных бактерий. К тому же, рифампицин является индуктором микросомаль-

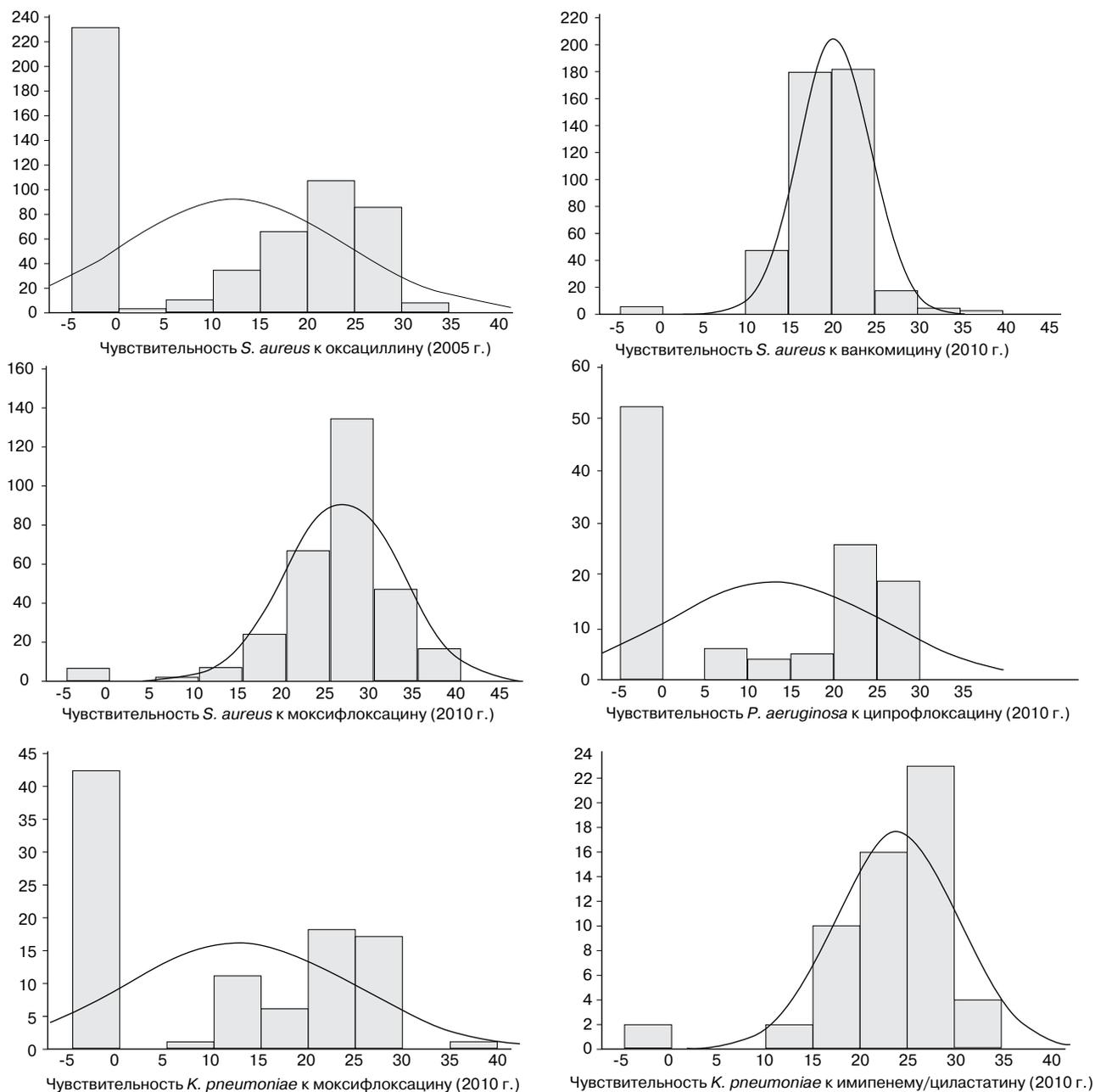


Рис. 2. Гистограммы показателей чувствительности к противомикробным препаратам основных возбудителей раневых инфекций, выделенных из содержимого ран.

По оси абсцисс – диаметр зоны подавления роста (в мм), по оси ординат – число случаев.

ных ферментов печени и обладает гепатотоксичностью [8]. Кроме того, рифампицин – антибиотик с противотуберкулезной активностью и широкое применение этого препарата по другим показаниям стратегически нецелесообразно. Также следует учитывать высокую частоту развития устойчивости к данному препарату в процессе терапии.

В течение 7-летнего периода наблюдения активность ванкомицина и линезолида в отношении *S. aureus* не вызвала сомнений (табл. 3, 4, см.

рис. 2). Однако высокая стоимость этих лекарственных средств, невозможность монотерапии ими при полиэтиологичных раневых инфекциях и необходимость сохранения стратегического потенциала сдерживает широкое применение представителей гликопептидов (ванкомицина) и оксазолидинонов (линезолид) в клинической практике.

Особое внимание следует обратить на результаты исследования чувствительности *S. aureus* к моксифлоксацину (см. рис. 2). В 2009 г. в 284

Таблица 2. Динамика чувствительности штаммов *S. aureus* к рифампицину в 2004–2010 гг.

Показатель	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>n</i>	100	534	571	485	410	412	434
Среднее значение ЗПРК, мм	21	19,45	20,17	22,4	20,94	19,52	22,03
Медиана, мм	25	24,5	25	26	25	24,5	29
$V_{0,25}$, мм	18	12	14	20	16	0	0
$V_{0,75}$, мм	28	28	29	30	30	30	32
Контрольное значение ЗПРК, мм	20	20	20	20	20	20	20

Таблица 3. Динамика чувствительности штаммов *S. aureus* к ванкомицину в 2005–2010 гг.

Показатель	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>n</i>	485	580	142	442	441	431
Среднее значение ЗПРК, мм	15,88	16,06	17,97	18,85	14,96	20,31
Медиана, мм	15	15	18	20	20	20
$V_{0,25}$, мм	14	13	15	16	18	18
$V_{0,75}$, мм	18	18	20	21	23	23
Контрольное значение ЗПРК, мм	15	15	15	15	15	15

Таблица 4. Динамика чувствительности штаммов *S. aureus* к линезолиду в 2006–2010 гг.

Показатель	2006	2007	2008	2009	2010
<i>n</i>	136	82	411	414	134
Среднее значение ЗПРК, мм	23,65	25,59	25,18	27,43	28,38
Медиана, мм	25	26	26	26	29
$V_{0,25}$, мм	22,5	23	24	24	25
$V_{0,75}$, мм	26,5	29	29	30	31,06
Контрольное значение ЗПРК, мм	21	21	21	21	21

случаях получено среднее значение ЗПРК – 23,37 мм, медианы – 24 мм, $V_{0,25}$ – 20 мм, $V_{0,75}$ – 27 мм (контрольное значение 18 мм). В 2010 г. результаты оказались ещё лучше: всего исследований – 305, среднее значение ЗПРК – 26,36 мм, медиана – 27 мм, $V_{0,25}$ – 24 мм, $V_{0,75}$ – 30 мм. С учетом широкого спектра действия моксифлоксацина, наличия у него антианаэробной активности, фармакокинетики, обеспечивающей высокие тканевые концентрации, лекарственных форм для применения внутрь и внутривенно и ценовой доступности [9] включение моксифлоксацина в больничный формуляр противомикробных препаратов для лечения больных с раневой инфекцией можно считать целесообразным.

Среди грамотрицательных возбудителей лидером раневых патогенов явилась *Klebsiella pneumoniae* (см. табл. 1). В 2004 г. на ее долю приходилось 11,75% и с каждым годом представитель-

ство *K. pneumoniae* увеличивалось с максимумом в 2009 г. – 20,33% (коэффициент прироста на базисном основании – 1,73). Среднее значение доли *K. pneumoniae* в исследуемый период – 15,54%. Краткосрочный прогноз методом наименьших квадратов показывает, что доля *Klebsiella pneumoniae* в 2013 г. окажется равной 18,33% ($r^2=0,12$, ошибка прогноза 2,35%).

Применение цефалоспоринов III–IV поколений малоперспективно у больных с раневыми инфекциями, у которых содержимое ран подвергалось бактериологическому исследованию. Так, при анализе чувствительности *K. pneumoniae* к цефоперазону среднее значение ЗТРК находилось в пределах от 3,64 мм в 2007 г. до 8,13 мм в 2005 г. при контрольном показателе 21 мм, медиана во все годы была нулевой. Аналогичные результаты получены для цефотаксима и цефтриаксона. Даже самый теоретически активный из цефалоспоринов

Таблица 5. Динамика чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к цефепиму в 2004–2010 гг.

Показатель	2004	2006	2007	2008	2009	2010
n	11	200	185	227	238	159
Среднее значение ЗПРК, мм	3,27	10,14	10,3	11,96	9,09	6,92
Медиана, мм	0	10	10	13	0	0
V _{0,25} , мм	0	0	0	0	0	0
V _{0,75} , мм	0	18	21	21	21	15
Контрольное значение ЗПРК, мм	18	18	18	18	18	18

Таблица 6. Динамика чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к ципрофлоксацину в 2004–2010 гг.

Показатель	2004	2006	2007	2008	2009	2010
n	52	91	167	119	194	134
Среднее значение ЗПРК, мм	12,27	7,47	9,9	15,57	8,16	9,13
Медиана, мм	16	0	10	20	0	0
V _{0,25} , мм	0	0	0	0	0	0
V _{0,75} , мм	24	16	21	24	20	22
Контрольное значение ЗПРК, мм	21	21	21	21	21	21

– препарат IV поколения цефепим не может быть рекомендован к закупке (табл. 5). Если с 2006 г. по 2009 г. значение V_{0,75} хотя бы равнялось или превышало контрольный показатель, то в 2010 г. он стал равным 15 мм, что исключает цефепим из списка потенциально эффективных средств в изучаемой группе больных.

Следующим антибиотиком, чью активность в отношении *K. pneumoniae* оценивали, был аминогликозидный антибиотик амикацин. Среднее значение ЗПРК находилось в пределах от 9,39 мм (n=230, 2008 г.) до 7,53 мм (n=51, 2004 г.) при контрольном значении ЗПРК 17 мм. Медиана, как и нижний квартиль, были на нулевой отметке в течение всего периода наблюдения. В течение 3 последних лет значение верхнего квартиля равнялось или превышало контрольное значение (20,17 и 20 мм соответственно). Последнее говорит о том, что амикацин может рассматриваться как потенциально эффективный антибиотик при клебсиеллезных раневых инфекциях. Однако высокая токсичность аминогликозидов и фармакокинетический профиль ограничивает парентеральное применение их при раневой хирургической инфекции.

Исследуя активность фторхинолонов, оценивали результаты при использовании дисков с ципрофлоксацином, офлоксацином, левофлоксацином и моксифлоксацином. Последний представляет особый интерес, поскольку обладает широчайшим спектром действия, включая антианаэробную активность и существенно более высокую активность по сравнению с другими фторхинолонами

в отношении грам(+) микроорганизмов [9–11]. Среднее значение ЗПРК моксифлоксацина в отношении *K. pneumoniae* составило в 2009 г. 14 мм (n=206), в 2010 г. 12,51 мм (n=96) при контрольном значении 18 мм, медиана равнялась 16 и 15 мм, V_{0,25} был нулевым, а V_{0,75} равнялся 24 мм. Это говорит о 75% вероятности успеха лечения моксифлоксацином клебсиеллезных раневых инфекций в исследуемой группе больных. Нужно отметить, что чувствительность штаммов *K. pneumoniae* к ципрофлоксацину была неоднозначной и зависела, по всей видимости, от селективного действия применяемых в разные годы препаратов ципрофлоксацина различных производителей (табл. 6). Еще одним плюсом моксифлоксацина является отсутствие генериков, удобство дозирования, исключающее погрешности в выборе разовой дозы и кратности назначения.

Самыми эффективными препаратами при раневых инфекциях клебсиеллезной этиологии оказались карбапенемы. Так, в 2010 г. среднее значение ЗПРК имипенема/циластатина составило 23,91 мм (n=57, контрольное значение 16 мм, см. рис. 2), меропенема – 20,83 мм (n=117, контрольное значение 16 мм). В 2009 г. этот показатель для дорипенема составил 24,71 мм (n=17, контрольное значение 23 мм). Однако высокая стоимость карбапенемов, отсутствие в спектре их противомикробной активности MRSA, невозможность ступенчатой терапии наносят определенное ограничение на частоту применения карбапенемов в стационаре при лечении раневых инфекций.

Кишечная палочка по частоте встречаемости занимает в структуре раневых инфекций третье место (см. табл. 1). Обращает на себя внимание существенное увеличение доли *Escherichia coli* в 2010 г. до 16,52% по сравнению с 2004 г. (11,26%, темпы изменений на базисном основании 1,47). Краткосрочный прогноз предполагает, что в 2013 г. доля *E. coli* может составить 18,75% ($r^2=0,86$).

И, наконец, на долю *Pseudomonas aeruginosa* в разные годы приходилось от 8,84% в 2007 г. до 12,46% в 2005 г. (см. табл. 1). Среднее значение доли *P. aeruginosa* в раневом содержимом составило 10,64%, в 2010 г. – 9,23% (коэффициент темпа снижения на цепном основании составил 0,76, на базисном – 0,92). К 2013 г. доля *P. aeruginosa* может составить 10,8% ($r^2=0,0035$, см. рис. 1).

Анализ чувствительности штаммов *P. aeruginosa* показал, что амикацин не может рассматриваться в ряду потенциально эффективных при синегнойной этиологии раневых инфекций. Среди β -лактамов антибиотиков наиболее эффективными могут быть карбапенемы. В 2010 г. среднее значение ЗПРК при исследовании чувствительности к меропенему составило 22,87 мм ($n=62$, контрольное значение 16 мм), медиана – 28 мм, $V_{0,25}=18$ мм, $V_{0,75}=29$ мм. Ципрофлоксацин показал самую высокую активность в отношении *P. aeruginosa* среди фторхинолонов (см. рис. 2), хотя и среднее значение ЗПРК было в 2009 г. 11,91 мм ($n=33$), в 2010 г. – 11,9 ($n=112$) и $V_{0,25}$ был нулевым, тем не менее $V_{0,75}$ составил 23 и 24 мм соответственно. Моксифлоксацин был сопоставим с ципрофлоксацином по активности: среднее значение ЗТРК – 8,07 ($n=108$, 2009 г.) и

8,36 ($n=94$, 2010 г.), $V_{0,25}$ также был нулевым, а $V_{0,75}$ – 20 и 24 мм (контрольное значение 18 мм).

Выводы

1. В структуре возбудителей раневых инфекций в последние 7 лет лидерами определены *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

2. В ближайшие годы представительство этих видов микроорганизмов останется по-прежнему значимым.

3. При выделении из раневого содержимого *S. aureus* определение чувствительности к β -лактамам антибиотикам можно ограничить оксациллином (или другим тестом, позволяющим оценить чувствительность ко всем антистафилококковым бета-лактамам).

4. Данные по чувствительности штаммов *S. aureus*, выделенных у изученного контингента больных, позволяют предположить в $2/3$ случаев MRSA-этиологию раневой инфекции, при которой предполагается высокая эффективность ванкомицина, линезолида и моксифлоксацина и низкая эффективность аминогликозидов и линкозамидов (как и макролидов).

5. По полученным региональным данным, цефалоспорины не могут рассматриваться как средства выбора для лечения раневой инфекции клебсиеллезной и синегнойной этиологии; в ряду потенциально эффективных следует назвать карбапенемы, в меньшей степени – фторхинолоны и аминогликозиды.

Литература

- Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. Consilium medicum. Хирургия 2007; 9(1):54-67.
- Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(1):16-31.
- Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии. Инфекция и антимикробная терапия 2007; 6(4):133-6.
- Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6(4):306-59.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. М.: Медиасфера, 2006. 312 с.
- Гудинова Ж. В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование: пошаговые инструкции. Пособие для врачей, научных работников, студентов. Омск, 2007. 56 с.
- Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика. В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. 432 с.
- Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2/ Под редакцией Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 416 с.
- Weiss G.. Moxifloxacin in the treatment of complicated intraabdominal infections. J Chemother 2009; 21(2):170-80.
- Яковлев С.В. Результаты исследования моксифлоксацина в ступенчатой терапии осложненных абдоминальных инфекций. Consilium medicum. Хирургия 2008; (2):3-8.
- VanBambeke F. Safety of moxifloxacin in the treatment of respiratory tract infections. Comparison with other fluoroquinolones and other antimicrobials. Drug Safety 2009; 32(5):359-78.