

# Диабетическая стопа: возможности антибактериальной и антиоксидантной терапии

В. И. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, Д. А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>, М. Б. БАБАРИНА<sup>2</sup>, Е. И. ВАСИЛЬЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России

<sup>2</sup> Национальный медицинский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

## Diabetic Foot: The Possibilities of Antibacterial and Antioxidant Therapy

V. I. SOKOLOVA<sup>1</sup>, D. A. SYCHEV<sup>1</sup>, M. B. BABARINA<sup>2</sup>, E. I. VASILYEVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> National Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Scientific Clinical Center of JSC Russian Railways, Moscow

Представлены результаты микробиологического исследования раневого отделяемого от 97 больных сахарным диабетом. Из 126 выделенных штаммов, лидирующими патогенами были бактерии рода *Staphylococcus* (54%), *Enterococcus* (14%) и *Streptococcus* (13%). Из грамотрицательных — *Escherichia coli* (5%). Неферментирующие грамотрицательные бактерии составили 3% и были представлены бактериями *Pseudomonas aeruginosa* (2%) и *Acinetobacter* (1%). Отмечена высокая активность амоксициклава, имипенема и цефоперазона/сульбактама в отношении большинства как грамположительных, так и грамотрицательных культур. Чувствительность к фторхинолонам варьировала от 75 до 100%. Наибольшей активностью обладали левофлоксацин и моксифлоксацин. Для лечения 14 больных был применён внутриаартериальный способ длительной, непрерывной инфузии левофлоксацина (500 мг/сут.) и последовательного введения изоксимерабромида (полиоксидоний — ПО, 12 мг/сут.) через постоянное имплантированное устройство порт-катетер. Комплексная терапия привела к быстрому регрессу клинических проявлений инфекционно-болевого синдрома с последующей грануляцией и эпителизацией раневого дефекта. Нежелательные эффекты не зарегистрированы ни у одного пациента на протяжении всего курса терапии (10—12 дней).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, возбудители, комплексная терапия, левофлоксацин, полиоксидоний, внутриаартериальный способ введения, порт-катетер.

The article presents the results of a microbiological study of wound fluid from 97 patients with diabetes mellitus. Of 126 isolated strains, the leading pathogens were bacteria of the genus *Staphylococcus* (54%), *Enterococcus* (14%), and *Streptococcus* (13%). The leading pathogen among gram-negative bacteria was *Escherichia coli* (5%). Nonfermentative gram-negative bacteria amounted for 3% and were represented by *Pseudomonas aeruginosa* (2%) and *Acinetobacter* (1%) bacteria. High activity of amoxiclav, imipenem and cefoperazone/sulbactam in the majority of both gram-positive and gram-negative cultures was noted. Sensitivity to fluoroquinolones ranged from 75% to 100%. Levofloxacin and moxifloxacin were the most active. To treat 14 patients, we used an intraarterial method of continuous infusion of levofloxacin (500 mg/day) and sequential administration of isoximere bromide (polyoxidonium — PO, 12 mg/day) through a permanent implanted catheter device. Complex therapy led to a rapid regression of clinical manifestations of the infectious and pain syndromes followed by granulation and epithelization of the wound. Undesirable effects are not recorded in any patient throughout the course of therapy (10—12 days).

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, pathogens, complex therapy, levofloxacin, polyoxidonium, intraarterial administration, port catheter.

## Введение

Сахарный диабет остаётся острой проблемой, что связано с его растущей распространённостью и высоким риском невропатий и микро-макро-сосудистых осложнений, в частности синдрома диабетической стопы (СДС). Микроангиопатия наблюдается у 100% больных сахарным диабетом (СД), при этом у 30% пациентов имеются гнойно-некротических осложнения [1—5]. Стресс, высокое артериальное давление также являются провоцирующими факторами для язвообразования, что в 35% случаев приводит к ампутации. Перифери-

ческая ангиопатия приводит к изъязвлению конечностей и снижает способность противостоять инфекции, снижая доставку кислорода, питательных веществ и антибиотиков в инфицированную зону. Атеросклеротические бляшки инициируют тромбозы и окклюзию сосудов, вызывая периферическую ишемию. Больные с сахарным диабетом имеют плохое коллатеральное кровоснабжение, что приводит к трофическим нарушениям кожи. Снижение кожной защиты на стопе, пальцах, голенях способствует проникновению патогенов и образованию микротромбов, что усиливает ишемию и инфекцию [6, 7].

Цель работы — обратить внимание на основные клинические признаки раневой инфекции у больных СД, изучить этиологическую структуру возбудителей и их чувствительность к антибиоти-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 125993, город Москва, Баррикадная улица, дом 2/1 строение 1. РМАНПО

кам, применить для лечения СДС комплексную антибактериальную терапию (левофлоксацином) в сочетании с иммуномодулятором полиоксидонием (ПО), оценить её эффективность.

### Материал и методы

Одним из этапов лечения инфекционного процесса является микробиологическое изучение гнойного отделяемого. Проведено исследование гнойно-некротического субстрата, полученного из ран от 97 больных СД. Выделено 126 штаммов патогенов, подтверждена инфекционная природа воспаления в 91% случаев. Первичный посев клинического материала выполняли по Вуду, петлёй диаметром 2 мм, на поверхность 5% кровяного агар и ряд селективных сред (агар Эндо, маннит-солевой, Сабуро и др.). Степень обсемененности раневого отделяемого определяли по таблице Рябинского-Родомана по аналогии с определением бактериурии при посевах мочи. Идентификацию изолятов проводили с помощью коммерческих тест систем ErbaLachema (Чехия), bioMerieux (Франция). Оценку чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам проводили дискодиффузионным методом на агаре Mueller-Hinton.

### Результаты исследования

Изучена микрофлора, выделенная из ран больных диабетом. Всего было получено 126 штаммов микроорганизмов (рис. 1, 2).

Основными возбудителями инфекции были грамположительные бактерии (Гр+), их выделено 103 штамма (82%). Среди них преобладали (рис. 1) культуры рода *Staphylococcus* ( $n=68$ , 65%), в частности *S.aureus* (41%,  $n=42$ ). Культуры рода *Enterococcus* и *Streptococcus* выделялись в 17 и 16% случаев ( $n=17$  и  $n=16$ ), *Streptococcus pyogenes* составил 3% ( $n=3$ ), *Corynebacterium* обнаружены в 2% ( $n=2$ ).

Грамотрицательные (Гр-) бактерии (рис. 2) составили 17% ( $n=21$ ), среди них доминировали представители семейства Enterobacteriaceae: 29% — *E.coli* ( $n=6$ ), 19% — *Klebsiella* ( $n=4$ ), 14% — *Proteus* ( $n=3$ ), по 10% *Citrobacter* и *Enterobacter* ( $n=2$  и 2). Неферментирующие Гр- бактерии (НГОБ) были представлены: 14% — *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=3$ ) и 4% — *Acinetobacter* ( $n=1$ ). В 1,5% посевах раневого отделяемого обнаружен рост грибов рода *Candida* ( $n=2$ ). Из 97 исследований биоматериала в 36 случаях выявлялись ассоциации возбудителей в количестве: двух ( $n=31$ ), трёх ( $n=2$ ) и четырёх ( $n=3$ ).

Результаты определения чувствительности выделенных из ран патогенов представлены в табл. 1–7.

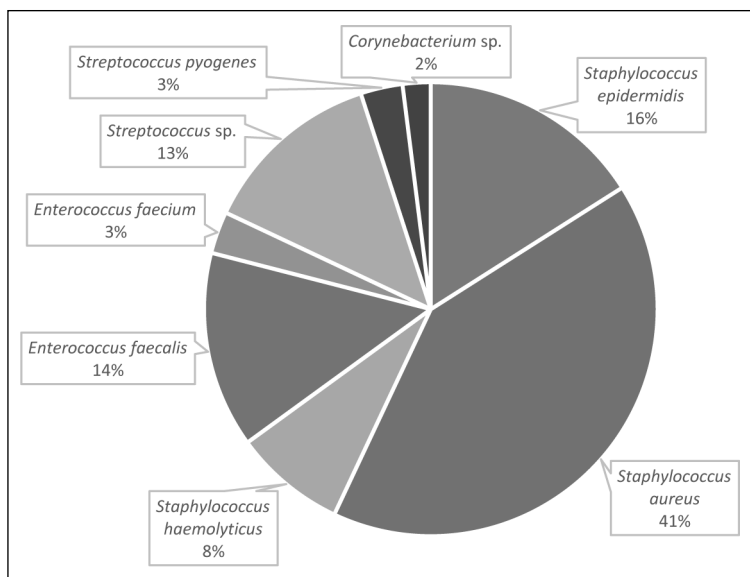


Рис. 1. Доля различных видов грамположительных культур ( $n=82$ ), выделенных из раневого отделяемого больных отделения эндокринологии (2015–2017 гг.)

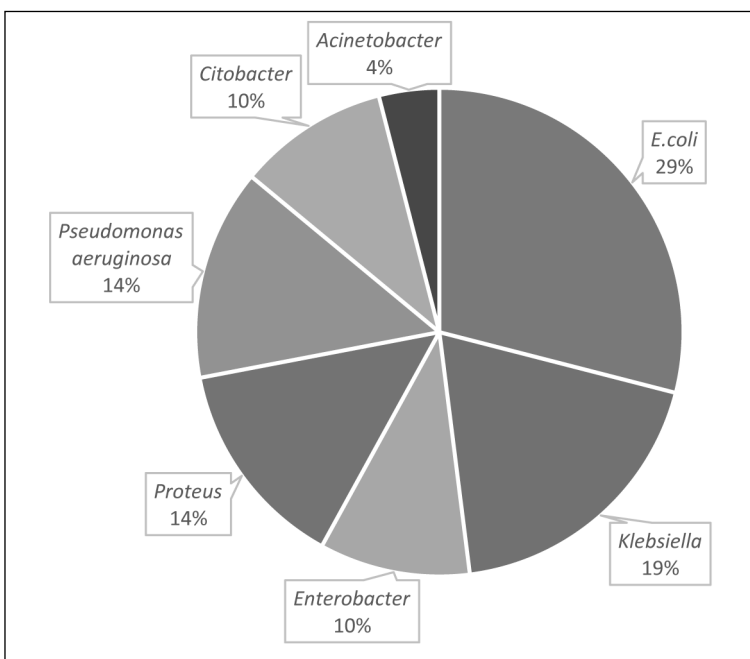


Рис. 2. Доля различных видов грамотрицательных культур ( $n=21$ ), выделенных из раневого отделяемого больных отделения эндокринологии (2015–2017 гг.)

Анализ 126 штаммов, выделенных из раневого отделяемого больных эндокринологического отделения показал, что лидирующими патогенами были бактерии рода *Staphylococcus* (54%), *Enterococcus* (14%) и *Streptococcus* (13%). Из грамотрицательных — *E.coli* (5%). Отмечена высокая активность амоксициклава, имипенема и цефоперазон/сульбактама в отношении большинства как Гр+, так и Гр- культур. Чувствительность к фтор-

**Таблица 1. Чувствительность раневых патогенов к левофлоксацину**

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	88,2	5,9	5,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	33,3	25	41,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	81,8	0	18,2
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0	33,3	66,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	37,5	37,5	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	100	0	0
<i>Escherichia coli</i>	4	75	25	0
<i>Proteus mirabilis</i>	3	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	50	0	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100	0	0
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0	0	100

**Примечание.** Здесь и в табл.: 2–7: S – чувствительные микроорганизмы; I – умеренно устойчивые; R – устойчивые.

**Таблица 2. Чувствительность раневых патогенов к моксифлоксацину**

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	92	8	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	83,3	16,7	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	66,7	0	33,3
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0	0	100
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	75	25	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	100	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100	0	0

**Таблица 3. Чувствительность раневых патогенов к офлоксацину**

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	37	73	16,2	10,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15	40	6,7	53,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	22,2	55,6	22,2
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0	0	100
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	9	44,4	0	55,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0	100	0
<i>Escherichia coli</i>	3	66,7	0	33,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100	0	0

**Таблица 4. Чувствительность раневых патогенов к амоксицилину**

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	84,6	2,6	12,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	64,7	0	35,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	100	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	3	100	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	87,5	0	12,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	100	0	0
<i>Escherichia coli</i>	5	100	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	100	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	100

хинолонам варьировала от 75 до 100%. Наибольшей активностью обладали левофлоксацин и моксифлоксацин. Эти антибиотики широко используются для лечения тяжёлых инфекций, благодаря их хорошему фармакокинетическим характеристикам [8–10].

**Результаты комплексной терапии.** В хирургическом отделении находились на лечении 14 пациентов с диагнозом диабетическая стопа. Это были тяжёлые больные с гнойно-некротическими язвами и выраженным интоксикационным синдромом. У этих больных основные симптомы, характеризующие ангиопатию и невропатию включали: мышечную слабость, гипертензию,

жжение стоп, боль, снижение тактильной чувствительности, ослабление или отсутствие периферической пульсации, отёки нижних конечностей и др. У всех ( $n=14$ ) больных также проводилось бактериологическое исследование гнойно-некротического биоматериала. Микробиологический пейзаж был представлен: *S.aureus* ( $n=4$ ), *S.epidermidis* ( $n=2$ ), *S.pyogenes* ( $n=3$ ), *P.aeruginosa* ( $n=2$ ), *Acinetobacter* ( $n=2$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n=1$ ). Все культуры были чувствительны к левофлоксацину, кроме *Acinetobacter*. Известно, что большинство микроорганизмов существуют в виде структурированных биоплёнок, прикреплённых к раневой поверхности или друг к другу сооб-

Таблица 5. Чувствительность раневых патогенов к цефепиму

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	80	20	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	0	33,3	66,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	0	0	100
<i>Escherichia coli</i>	3	100	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	50	0	50
<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>	1	0	0	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	100	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	33,3	0	66,7
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0	0	100

Таблица 6. Чувствительность раневых патогенов к цефоперазону/сульбактаму

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	93,3	6,7	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	66,7	22,2	11,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0	25	75
<i>Escherichia coli</i>	6	100	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>	1	0	0	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	33,3	0	66,7
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	100	0	0

Таблица 7. Чувствительность раневых патогенов к имипенему

Культура	Всего исследований	S (в %)	I (в %)	R (в %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	100	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	85,7	0	14,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	87,5	12,5	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	100	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	100	0	0
<i>Escherichia coli</i>	4	100	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	50	0	50
<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i>	2	50	50	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	100	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	66,7	0	33,3
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0	0	100

ществ — биоплёнок. Биоплёнки заключены в матрикс и они определяют этиологию и патогенез острых и особенно хронических инфекций у человека [11–13]. Биоплёнки препятствуют проникновению антибиотика в клетку, следовательно, не создаются действующие концентрации препарата в очаге инфекции. Кроме того, многие возбудители обладают адгезивными свойствами, что способствует их развитию и размножению в раневой поверхности.

Нами был применён внутриартериальный способ длительной, непрерывной инфузии левофлоксацина (500 мг/сут) и последовательного введения изоксимерабромида — полиоксидоний (ПО), 12 мг/сут через постоянное имплантированное устройство порт-катетер. Антибиотик при таком способе введения тут же поступает в системный кровоток и быстро создаются максимальные концентрации левофлоксацина ( $C_{\max}$  5,2–6,2 мг/л) в очаге инфекции. Длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) — 7–7,5 ч позволяет использовать антибиотик один раз в сутки. Кроме того,

антибиотик способствует угнетению адгезивных свойств возбудителей в ране. К концу вторых суток комплексной терапии наблюдалась тенденция к улучшению общего самочувствия: нормализация температуры, исчезновение ночных болей, отёков нижних конечностей, и др. Известно, что инфекция у больных СД протекает на фоне иммунной недостаточности, это влияет на динамику течения инфекционного процесса и скорость закрытия раневого дефекта [14–16]. При использованной нами комплексной терапии первые очаги грануляции появились к концу 5–7 сут лечения. На 8–10-е сут рана очищалась от гнойного содержимого, наблюдалась грануляция и эпителизация раневого дефекта, нормализовались клинико-лабораторные показатели. Курс терапии составил 10–12 дней. Отмечено, что под влиянием полиоксидоний (ПО) происходило не только восстановление пониженных у больных ( $n=14$ ) уровней лимфоцитов в периферической крови, но и подрастание их до нормальных показателей (37–40%). Наблюдалась положительная

динамика биомаркёров (СРБ, прокальцитонин и др.). Нежелательные эффекты не зарегистрированы ни у одного пациента на протяжении всего курса терапии.

### Обсуждение результатов

В ряде работ [17–22] показано, что полиоксидоний активирует все звенья фагоцитоза, способствует увеличению уровней IgA и IgG, оказывает иммуномодулирующее влияние на цитокиновую систему, корригирует дисбаланс цитокинов, стимулирует как про-, так и противовоспалительные цитокины, интерфероны. Нами был применен антиоксидант — полиоксидоний в суммарной дозе 96–120 мг/сут в сочетании с левофлоксацином (500 мг/сут). Показано, что выбранная схема комплексного лечения через порт-катетер способствовала купированию интоксикационных проявлений и разрешению инфекционно-воспалительного процесса на 8–10-е сут.

При выборе этиотропной терапии необходимо также учитывать тот факт, что язвенный дефект может быть инфицирован как аэробами и факультативными анаэробами, так и анаэробами. Многие патогены продуцируют гиалуронидазу, что усиливает некроз тканей и способствует распространению некротического процесса с вовлечением подкожно-жировой клетчатки, кожно-связочного аппарата, мышечной ткани. Происходит тромбоз сосудов и, как следствие, поврежда-

ются новые участки мягких тканей. Обильное газообразование в инфицированных тканях при анаэробной инфекции обнаруживается как пальпаторно, так и рентгенологически. Это состояние сопровождается гипертермией, лейкоцитозом и требует хирургического вмешательства с проведением некроэктомии и назначения противонаэробных препаратов.

### Заключение

Анализ 126 штаммов, выделенных из раневого отделяемого больных СД показал, что лидирующими патогенами были бактерии рода *Staphylococcus* (54%), *Enterococcus* (14%) и *Streptococcus* (13%). Из грамотрицательных — *E.coli* (5%). Чувствительность к фторхинолонам варьировала от 75 до 100%. Наибольшей активностью обладали левофлоксацин и моксифлоксацин. Этиотропная антимикробная терапия в комплексе с полиоксидонием, улучшающим микроциркуляцию и иммунный статус, способствовала раннему регрессу инфекционно-воспалительного процесса.

Важнейшей стратегией в борьбе с ангиопатией и невропатией является профилактика. Необходимо исключить факторы риска: курение, проводить коррекцию гипертензии, гиперлипидемии и гипергликемии. Главное условие предотвращения поражения нижних конечностей — компенсация сахарного диабета.

### ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011. — 808 с. / *Sakharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Pod red. I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». 2011; 808 s. [in Russian]
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й выпуск. М.: 2015. — 112 с. / *Klinicheskie rekomendatsii «Algoritmy spetsializirovannoj meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom»* / Pod red. I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj, 7-j vypusk. M.: 2015; 112 s. [in Russian]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 1. — С. 13–41. / *Dedov I.I., SHestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossijskoj Federatsii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyj diabet* 2017; 20: 1: 13–41. [in Russian]
- Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленская Т.М. Методические рекомендации. Эндокринология. Осложнения сахарного диабета (Клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.: 1995. — 21 с. / *Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Milen'skaya T.M. Metodicheskie rekomendatsii. Endokrinologiya. Oslozhneniya sakharnogo diabeta (Klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)*. M.: 1995; 21. [in Russian]
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, PLoS Med 2006, 3 (11): e442.
- Ressenblum B.J., Pomposelli F.B., Freeman D.V. Maximizing foot ischemia and neuropathic ulceration in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17 (9): 987.
- Дибиров М.Д., Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф. и соавт. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией. Хирургия. — 2009. — №2. — С. 59–63. / *Dibirov M.D., Briskin B.S., Khamitov F.F. i soavt. Rol' rekonstruktivnykh sosudistykh operatsij u bol'nykh diabeticeskoyangiopatiej*. *Khirurgiya* 2009; 2: 59–63. [in Russian]
- Зайцев А.А. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций. Инфекции в хирургии. — 2004. — Т. 2. — № 1. — С. 23–26. / *Zajtsev A.A. Levofloksatsin v lechenii khirurgicheskikh i generalizovannykh infektsij. Infektsii v khirurgii* 2004; 2: 1: 23–26. [in Russian]
- Богомолова Н.С. Химиотерапевтическая служба: задачи по профилактике и борьбе с хирургическими инфекциями в ОРИТ. Анестезиология и реанимация. — 2013. — № 2. — С. 66–72. / *Bogomolova N.S. KHimioterapevticheskaya sluzhba: zadachi po profilaktike i bor'be s khirurgicheskimi infektsiyami v ORIT. Anesteziologiya i reanimatsiya* 2013; 2: 66–72. [in Russian]
- Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.И. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск; 2004. — 296 с. / *Efimenco N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.I. Infektsii v khirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika. Smolensk; 2004; 296. [in Russian]*
- Сидоренко С.В. Роль биоплёнок в патологии человека. Инфекции в хирургии. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 296. / *Sidorenko S.V. Rol' bioplyonok v patologii cheloveka. Infektsii v khirurgii*. 2004; 2: 3: 296. [in Russian]
- Соколова В.И., Шендерович В.А., Орлов В.А. Клиническое применение карбапенемов в лечении бактериальных инфекций. Учебное пособие. М.: 2007. — 19 с. / *Sokolova V.I., Shenderovich V.A., Orlov V.A. Klinicheskoe primeneniye karbapenemov v lechenii bakterial'nykh infektsij. Uchebnoe posobie*. M.: 2007; 19. [in Russian]
- Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2012. — Т. 4. — № 2. — С. 68–75. / *Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v meditsine, svyazannye s bakterial'nymi plenkami. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2012; 4: 2: 68–75. [in Russian]
- Geerlings S.E., Hoepelman A.I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus [DM]. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259–265.
- Larsson J., Apelqvist J., Agardh C.D., Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabetic Med* 1995; 12: 770–776.
- Ляпис М.А., Герасимчук П.А. Обоснование стандартов комплексного лечения синдрома стопы диабетика. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. — 2001. — С. 140–147. / *Lyapis M.A., Gerasimchuk P.A. Obosnovanie standartov kompleksnogo lecheniya sindroma stopy diabeticika. Standarty diagnostiki i lecheniya v gnojnoj khirurgii* 2001; 140–147. [in Russian]

17. *Елесевиц Р.В., Липин А.Н., Рухляда Н.В., Соловьев И.А.* Иммуноотропная терапия в составе комплексного лечения больных с синдромом диабетической стопы. Кубанский научный медицинский вестник. — 2015. — Т. 3. — № 152. — С. 49—54. / *Elesevich R.V., Lipin A.N., Rukhlyada N.V., Solov'ev I.A.* Immunotropnaya terapiya v sostave kompleksnogo lecheniya bol'nykh s sindromom diabeticheskoy stopy. Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik 2015; 3: 152: 49—54. [in Russian]
18. *Латышева Т.В.* Целесообразно ли использование иммуномодулятора. Полиоксидоний в комплексном лечении больных хирургического профиля? Хирургия. — 2014. — № 2. — С. 59—63. / *Latysheva T.V.* Tselesoobrazno li ispol'zovanie immunomodulyatora Polioksidonij v kompleksnom lechenii bol'nykh khirurgicheskogo profilya? Khirurgiya 2014; 2: 59—63. [in Russian]
19. *Земляной А.Б., Юсупов И.А., Кисляков В.А.* Состояние цитокиновой системы при гнойно-некротических и рецидивирующих гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы и возможности иммуномодуляции. Трудный пациент. — 2011. — № 10. — С. 1—8. / *Zemlyanoy A.B., Yusupov I.A., Kislyakov V.A.* Sostoyanie tsitokinovoj sistemy pri gnojno-nekroticheskikh i retsdiviruyushchikh gnojno-nekroticheskikh oslozhneniyakh sindroma diabeticheskoy stopy i vozmozhnosti immunomodulyatsii. Trudnyj patsient 2011; 10: 1—8. [in Russian]
20. *Зеленина Т.А., Земляной А.Б., Глазанова Т.В.* Применение препарата полиоксидоний в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — № 10. — С. 113—117. / *Zelenina T.A., Zemlyanoy A.B., Glazanova T.V.* Primenenie preparata polioksidonij v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2014; 10: 113—117. [in Russian]
21. *Удовиченко О.В., Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. и соавт.* Клинико-морфологические характеристики репарации тканей у больных с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 20—23. / *Udovichenko O.V., Tokmakova A.YU., Antsiferov M.B. i soavt.* Kliniko-morfologicheskie kharakteristiki reparatsii tkanej u bol'nykh s sindromom diabeticheskoy stopy. Sakharnyj diabet 2001; 2: 20—23. [in Russian]
22. *Эргашев О.Н., Лагвилава Т.О., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В.* Оценка специфического фармакологического действия иммуномодуляторов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток при развитии гнойно-некротического поражения кожи на фоне диабета. Фундаментальные исследования. — 2012. — № 10. — С. 371—375. / *Ergashev O.N., Lagvilava T.O., Vinogradov YU.M., Zinov'ev E.V.* Otsenka spetsificheskogo farmakologicheskogo dejstviya immunomodulyatorovna funktsional'nyu aktivnost' immunokompetentnykh kletokpri razvitiignojno-nekroticheskogo porazheniya kozhi na fone diabeta. Fundamental'nye issledovaniya 2012; 10: 371—375. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Соколова Валентина Ивановна* — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

*Сычев Дмитрий Алексеевич* — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, проректор по развитию и инновациям, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

*Бабарина Мария Борисовна* — к. м. н., с. н. с. ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России; Москва

*Васильева Елена Ивановна* — к. б. н., заведующая бактериологической лабораторией НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», Москва